LÖSLICHKEIT UND BAKTERIZIDE WIRKUNG VON AMINEN

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Hansischen Universität zu Hamburg

vorgelegt von

BERNDT MIDDELHOFF
aus Wuppertal-Elberfeld

Hamburg 1939

Genehmigt von der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Hansischen Universität
auf Antrag von Herrn Professor Dr. H. H. Schlubach.

Hamburg, den 17. Dezember 1938.

Prof. Dr. Paul Raethjen, Dekan.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Druck: Hansischer Gilden-Verlag, Hamburg 11, Admiralitätstraße 33/36

Meinen lieben Eltern
Meinem verehrten, lieben Großvater

Die vorliegende Arbeit wurde auf Veranlassung und unter Leitung von Herrn Professor Dr. Karl Kindler im Chemischen Staatsinstitut der Hansischen Universität in Hamburg ausgeführt.

Ich danke meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Karl Kindler, herzlichst für die stete Förderung, die er mir bei meiner Arbeit hat angedeihen lassen.

Berndt Middelhoff.

INHALTSVERZEICHNIS.

Seite

Allgemeiner Teil 7

Regeln zur Beurteilung der Löslichkeit 8

Beziehungen zwischen Löslichkeit und bakterizider Wirkung 10

Über den Aufbau der bei Bakterien geprüften Amine 18

I. Derivate des α-Aminopyridins 18

II. Sekundäre Amine aus Schiffschen Basen 19

III. Aufbau von tertiären β-(4-Methoxy-phenyl)- und β-(4-Oxy-phenyl)-äthylaminen 19

IV. Aufbau von sekundären β-(4-Oxy-phenyl)-äthylaminen 20

Anhang 20

Versuchsteil 22

Aufbau der bei Bakterien geprüften Amine 22

I. Derivate des α-Aminopyridins 22

A. Verbesserung der Methode zur Bereitung des α-Aminopyridins 22

B. Versuche, Schiffsche Basen aus α-Aminopyridin und aromatischen Aldehyden katalytisch zu hydrieren 23

C. Umsetzung von α-Aminopyridin mit Alkylhalogeniden 23

1. N-Benzyl-α-aminopyridin 23

2. N-(γ-Phenylpropyl)-α-aminopyridin 23

3. N-Undecyl-α-aminopyridin 24

D. Einwirkung von Ameisensäure auf ein Gemisch von α-Aminopyridin und aromatischen Aldehyden 25

1. N-Benzyl-α-aminopyridin 25

2. N-(4-Methoxy-benzyl)-α-aminopyridin 25

3. N-(3,4-Methylendioxy-benzyl)-α-aminopyridin 25

II. Sekundäre Amine aus Schiffschen Basen 25

A. Sekundäre Amine aus Kampfer und primären Aminen 25

1. N-Cyclohexyl-bornylamin 25

2. N-(4-Methyl-cyclohexyl)-bornylamin 26

3. N-Benzyl-bornylamin 27

B. Sekundäre Amine aus Benzylamin und Aldehyden 28

1. N-(3,4-Methylendioxy-benzyl)-benzylamin 28

2. N-(4-Methoxy-benzyl)-benzylamin 29

3. N-(2,6-Dimethyl-octyl)-benzylamin 29

4. N-(γ-Phenylpropyl)-benzylamin 29

C. Sekundäre Amine aus Aminocyclohexan und Aldehyden 29

1. N-Benzyl-cyclohexylamin 29

2. N-(γ-Phenylpropyl)-cyclohexylamin 30

D. N-(γ-Phenylpropyl)-β-phenyläthylamin 30

III. Aufbau von tertiären β-(4-Methoxy-phenyl)- und β-(4-Oxy-phenyl)-äthylaminen .. 31
A. Tertiäre β-(4-Methoxy-phenyl)- und β-(4-Oxy-phenyl)-äthylamine, ausgehend vom 4-Methoxy-benzylzyanid .. 31
1. N-Dimethyl-β-(4-methoxy-phenyl)-äthylamin .. 31
2. N-Diäthyl-β-(4-methoxy-phenyl)-äthylamin .. 31
3. N-Dipropyl-β-(4-methoxy-phenyl)-äthylamin .. 32
4. N-[β-(4-Oxy-phenyl)-äthyl]-piperidin .. 32
B. Tertiäre β-(4-Oxy-phenyl)-äthylamine, ausgehend vom β-(4-Nitro-phenyl)-äthylbromid .. 34
1. N-Diäthyl-β-(4-oxy-phenyl)-äthylamin .. 34
2. N-Dipropyl-β-(4-oxy-phenyl)-äthylamin .. 35
3. N-Methyl-N-cyclohexyl-β-(4-oxy-phenyl)-äthylamin .. 36
IV. Aufbau von sekundären β-(4-Oxy-phenyl)-äthylaminen, ausgehend vom Tyraminmethyläther .. 37
1. N-Benzyl-β-(4-oxy-phenyl)-äthylamin .. 37
2. N-(γ-Phenylpropyl)-β-(4-oxy-phenyl)-äthylamin .. 37
V. Einzelne Amine .. 38
1. N-Methyl-aminocyclohexan .. 38
2. N-Methyl-N-cyclohexyl-(γ-phenylpropyl)-amin .. 39
3. N-(4-Methoxy-benzyl)-4-aminoessigsäure .. 39
4. β-(α-Phenyl-benzyl)-β-phenyl-äthylamin .. 40
5. 4-Äthyl-α-methyl-benzylamin .. 41
6. N-Dimethyl-β-(naphtyl-2)-β-(4-phenoxy-benzyl)-äthylamin .. 41
7. Di-[β-(4-oxy-phenyl)-äthyl]-amin .. 42
VI. Prüfung der bakteriziden Fähigkeiten von Aminen .. 43
VII. Anhang .. 45
A. Monoamide der Chinolinsäure .. 45
1. N-(4-Methoxy-benzyl)-N-benzyl-monoamid der Chinolinsäure 45
2. N-(3,4-Methylendioxy-benzyl)-N-benzyl-monoamid der Chinolinsäure .. 46
3. N-(γ-Phenylpropyl)-N-benzyl-monoamid der Chinolinsäure .. 46
4. N-Benzyl-N-cyclohexyl-monoamid der Chinolinsäure .. 46
5. N-Benzyl-N-(α-pyridyl)-monoamid der Chinolinsäure .. 46
6. N-(α-Nonyl-benzyl)-monoamid der Chinolinsäure .. 47
B. Phtalaminsäuren .. 47
1. N-Benzyl-N-(α-pyridyl)-phtalaminsäure .. 47
2. N-(γ-Phenylpropyl)-N-(α-pyridyl)-phtalaminsäure .. 47

ALLGEMEINER TEIL.

Viele chemische Verbindungen wirken um so stärker auf Lebensvorgänge ein, je schwerer sie sich in Wasser und je leichter sie sich in Lipoiden lösen. Dabei muß man bemerken, daß sich die Löslichkeit einer Verbindung in Lipoiden nicht messen läßt; sie kann lediglich nach ihrer Löslichkeit in fetten Ölen einigermaßen stimmend angegeben werden. Unter dem Begriff „Lipoide" faßt man nämlich eine Reihe von Verbindungen zusammen, die in ihrem Charakter, besonders in bezug auf die Löslichkeit, den fetten Ölen nahestehen.

Am längsten bekannt ist die Bedeutung der Löslichkeit für die hypnotische Wirkung. Sie nimmt bei den Vertretern ein und derselben Verbindungsklasse zu mit der Größe des Teilungskoeffizienten. Der Teilungskoeffizient gibt an, in welchem Verhältnis sich ein Stoff in Öl und Wasser verteilt, wenn man ihn mit diesen Lösungsmitteln schüttelt.

Auch die Giftigkeit für Protozoen (Paramäcien) nimmt, wie Untersuchungen Kindlers[1] gezeigt haben, häufig zu mit der Löslichkeit in Lipoiden und nimmt ab mit der Löslichkeit in Wasser. Der Grund für diese Erscheinung ist, wie man annehmen kann, darin zu suchen, daß eine chemische Verbindung aus einer wäßrigen Lösung um so rascher von lipoidreichen lebenswichtigen Organen übernommen wird, je leichter sich diese Verbindung in Lipoiden und je schwerer sie sich in Wasser löst. Durch die Übernahme des Fremdkörpers kommt es zu einer Schädigung der lebenswichtigen Organe.

Es ist die Aufgabe dieser Arbeit, eine Klärung darüber herbeizuführen, ob auch zwischen der

[1] Kindler, Arch. **272**, 811 (1934); **276**, 107 (1938).

Stärke der bakteriziden Wirkung von Aminen und ihrer Löslichkeit in Lipoiden und Wasser gesetzmäßige Beziehungen bestehen.

Ich bereitete zu diesem Zweck 32 Amine, von denen 18 bisher noch unbekannt waren und prüfte ihre Giftigkeit bei Staphylokokken. Zum Vergleich wurde eine große Anzahl Amine mitgeprüft, die bei schon veröffentlichten Arbeiten Kindlers und seiner Mitarbeiter erhalten worden waren. Ferner stellte ich 8 Amidsäuren dar, die sämtlich unbekannt waren und prüfte sie ebenfalls auf ihre Giftigkeit hin.

Da es in vielen Fällen nur wenig exakt möglich ist, die Löslichkeit der Amine in Öl und Wasser zu messen, nahm ich bei der großen Zahl der geprüften Amine von dieser Messung Abstand. Ich stellte daher lediglich fest, in welcher Reihenfolge bei Vertretern dieser Verbindungsklasse die Löslichkeit in fetten Ölen und in Wasser zunahm. Das war möglich an Hand von Regeln, die sich aus Löslichkeitszahlen der Literatur ergaben. Durch Stichproben stellte ich fest, daß diese Regeln auch für die verschiedenen Reihen der von mir geprüften Amine zutreffen.

REGELN ZUR BEURTEILUNG DER LÖSLICHKEIT.

Die Besprechung der Regeln zur Beurteilung der Löslichkeit erfolgt an Hand von tabellarisch zusammengestellten Löslichkeitszahlen. In den Tabellen befinden sich Abkürzungen. Es bedeutet: *m* in jedem Verhältnis mit Wasser mischbar und *gf* bei Zimmertemperatur gasförmig. Die Angaben für die Löslichkeit beziehen sich in den Fällen, wo die Temperatur und die Art des Maßes nicht angegeben sind, auf 0° und auf g.

Aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe sind in Wasser nur sehr wenig löslich. Ihre Löslichkeit nimmt, wie die Zahlen der folgenden Tabelle zeigen, mit der Größe ihres Molekulargewichtes ab.

Tabelle I

Substanz	Es lösen sich im Liter Wasser: mg	$\frac{1}{10\,000}$ Mol
Pentan	362	50,3
Hexan	138	16,1
Heptan	52	5,2
Octan	14	
Benzol	720	930
Toluol	470 (16°)	520
Naphthalin	40	31

Auch bei den Derivaten der Kohlenwasserstoffe läßt sich eine starke Abnahme der Löslichkeit in Wasser bei zunehmender Größe der Kohlenwasserstoffreste beobachten. Ich zeige dies bei Vertretern von Salzen der Karbonsäuren, von Alkoholen, Chloriden, Bromiden, Jodiden, Estern und Urethanen.

Tabelle II

R	Löslichkeit von R—X im Liter Wasser, wenn X darstellt: -COO Ag	-COO ca	OH	Cl	Br	J	CH_3·COO	H_2N·COO	n-C_3H_7COO
CH_3	10,4	—	m	gf	gf	13,6	322	2230	15,8
C_2H_5	8,4	399	m	5,7	9,6	3,9	84	920	6,2
n—C_3H_7	4,8	182	m	2,3	2,3	0,9	19	83	1,6
n—C_4H_9	3,0	88	85,8	0,6	0,6	0,2	—	—	—
n—C_5H_{11}	1,0	22	26,8						
n—C_6H_{13}	0,55	8,6	5,9						
n—C_7H_{15}	—	3,1	1,0						

Bei Verbindungen, die gleich große, aber verschieden gebaute Kohlenwasserstoffreste besitzen, ist die Löslichkeit in Wasser um so größer, je verzweigter der Kohlenwasserstoffrest ist, und je näher die Verzweigungsstelle der funktionellen Gruppe liegt.

Tabelle III

R	Es lösen sich im Liter Wasser von der Substanz R—X, wenn X darstellt: COOca	OH	Cl	Br	CH_3.COO
n—C_3H_7	182	m	2,3	2,3	19,3
i—C_3H_7	224	m	3,4	2,9	31,9
n—C_4H_9	88	86	0,6	—	—
$(CH_3)_2CH.CH_2$	218	111	0,9	—	—
$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}>CH$	338	220	—	—	—
$(CH_3)_3C$	m	m	—	—	—
n—C_5H_{11}	22	26,8	—	—	—
$(CH_3)_2CH.CH_2CH_2$	57	28,3	—	—	—
$CH_3.CH_2.CH.CH_2$	172	—	—	—	—
$\begin{matrix}\dot{C}H_3\\(C_2H_5)_2:CH\end{matrix}$	256	—	—	—	—
$\begin{matrix}C_2H_5\\(CH_3)_2\end{matrix}>C$	—	124	—	—	—

Beurteilt man die Löslichkeit von Aminen nach den aufgezeigten Regeln, so findet man, daß sie um so stärker giftig für Bakterien (Staphylokokken) sind, je schwerer sie sich in Wasser lösen.

Ich gehe nunmehr an Hand der Ergebnisse meiner Prüfungen näher ein auf die Beziehungen zwischen Löslichkeit und bakterizider Wirkung.

BEZIEHUNGEN ZWISCHEN LÖSLICHKEIT UND BAKTERIZIDER WIRKUNG.

Die Ergebnisse sind in Tabellen zusammengestellt. In ihnen habe ich in den meisten Fällen außer den Werten für die Giftigkeit bei Staphylokokken auch die Werte für die Giftigkeit bei Paramäcien angegeben. Dadurch wird veranschaulicht, daß zwischen der Giftigkeit bei Staphylokokken und zwischen der Giftigkeit bei Paramäcien ein gewisser Parallelismus besteht. Die Giftigkeit bei Paramäcien wird durch „Relative Giftigkeitszahlen" (RGZ), bezogen auf Chinin = 1000, ausgedrückt. Ich prüfte stets eine wäßrige Chlorhydratlösung der betreffenden Amine, falls nicht ausdrücklich etwas anderes vermerkt ist.

Die Löslichkeit von Aminen und ihren Salzen in Wasser muß nach den aufgezeigten Regeln in homologen Reihen abnehmen mit der Länge der Kohlenwasserstoffreste. Mit der Länge dieser Reste nimmt, wie die Zahlen der folgenden Tabellen beweisen, die bakterizide Fähigkeit der Amine stark zu. Ich prüfte aliphatische (s. Tabelle IV) und aliphatisch-aromatische Amine. Bei den letzteren erfolgte die Eingliederung des aliphatischen Restes, der eine wechselnde Zahl von Methylengruppen aufwies, entweder in die CH_2-Gruppe (s. Tabelle V) oder in die NH_2-Gruppe des Benzylamins (s. Tabelle VI). Im ersten Falle wurde beim Vorliegen von 16 C-Atomen und im zweiten Falle beim Vorliegen von 18 C-Atomen die stärkste bakterizide Wirkung beobachtet.

Tabelle IV

Giftigkeit von aliphatischen Aminen der allgemeinen Formel: R_2NH

Natur der Reste R:	RGZ bei Paramäcien:	Staphylokokken werden abgetötet:
$n-C_4H_9$	25	in 4 %iger Lösung nach 24 Std.
$n-C_5H_{11}$	140	in 4 %iger Lösung nach 60 Min.
$n-C_6H_{13}$	1 300	in 1 %iger Lösung nach 1 Min.
$n-C_7H_{15}$	13 000	in 0,16%iger Lösung nach 10 Min.

Tabelle V

Giftigkeit von Aminen der allgemeinen Formel:
$C_6H_5.CHR.NH_2$

Natur des Restes R:	RGZ bei Paramäcien:	Staphylokokken werden abgetötet:
CH_3	6	in 10 %iger Lösung nach 4 Std.
C_2H_5	30	in 10 %iger Lösung nach 60 Min.
n—C_3H_7	130	in 3 %iger Lösung nach 4 Std.
n—C_4H_9	500	in 1 %iger Lösung nach 60 Min.
n—C_5H_{11}	2 500	in 1 %iger Lösung nach 10 Min.
n—C_6H_{13}	10 000	in 0,1 %iger Lösung nach 4 Std.
n—C_7H_{15}	20 000	in 0,05%iger Lösung nach 10 Min.
n—C_9H_{19}	50 000	in 0,01%iger Lösung nach 10 Min.

Tabelle VI

Giftigkeit von Aminen der allgemeinen Formel:
$C_6H_5.CH_2.NHR$

Natur des Restes R:	RGZ bei Paramäcien:	Staphylokokken werden abgetötet:
n—C_3H_7	40	in 5 %iger Lösung nach 24 Std.
n—C_4H_9	75	in 5 %iger Lösung nach 4 Std.
n—C_5H_{11}	130	in 3 %iger Lösung nach 60 Min.
n—C_6H_{13}	600	in 1 %iger Lösung nach 60 Min.
n—C_7H_{15}	3 000	in 0,25%iger Lösung nach 60 Min.
n—C_8H_{17}	13 000	in 0,10%iger Lösung nach 60 Min.
n—C_9H_{19}	19 000	in 0,05%iger Lösung nach 60 Min.
n—$C_{10}H_{21}$	30 000	in 0,02%iger Lösung nach 10 Min.
n—$C_{11}H_{23}$	35 000	in 0,01%iger Lösung nach 10 Min.

Ein sehr starkes Anwachsen der Giftigkeit für Bakterien mit der Zahl der C-Atome ließ sich auch bei solchen Abkömmlingen des α-Methylbenzylamins beobachten, die in p-Stellung eine verschieden lange aliphatische Kohlenwasserstoffkette trugen (s. Tabelle VII). In dieser Verbindungsklasse war der Vertreter mit 16 C-Atomen etwa ebenso stark giftig für Bakterien, wie die optimal wirkenden Verbindungen der Tabelle V und VI.

Bei den Verbindungen der Tabelle VII traf ich auf eine bemerkenswerte Ausnahme von der Regel, nach der die Giftigkeit von Aminen zu-

nimmt mit der Größe des aliphatischen Restes. Es ist nämlich das 4-Äthyl-α-methyl-benzylamin beträchtlich stärker giftig als das 4-Hexyl-α-methyl-benzylamin. Daß die Äthylverbindungen auch bei anderen physiologischen Wirkungen manchmal eine Sonderstellung einnehmen, zeigt sich deutlich bei den Beziehungen zwischen chemischem Bau und hypnotischer Wirkung. Ersetzt man beispielsweise im Adalin, Veronal oder Sulfonal nur eine der beiden Äthylgruppen durch Methyl, so verschwindet die hypnotische Wirkung fast ganz.

Tabelle VII

Giftigkeit von Aminen der allgemeinen Formel:
$p-R-C_6H_4-CH(CH_3).NH_2$

Natur des Restes R:	RGZ bei Paramäcien:	Staphylokokken werden abgetötet:
CH_3	60	in 3 %iger Lösung nach 24 Std.
C_2H_5	400	in 0,01%iger Lösung nach 60 Min.
$n-C_6H_{13}$	10 000	in 0,05%iger Lösung nach 60 Min.
$n-C_8H_{17}$	20 000	in 0,01%iger Lösung nach 10 Min.

Außer den in der Tabelle VII zusammengestellten Derivaten des α-Methyl-benzylamins prüfte ich das 4-Phenoxy-α-methyl-benzylamin. Es zeigte sich, daß diese Verbindung für Bakterien viel weniger giftig ist als das gleich viel C-Atome tragende 4-(n-Hexyl)-α-methyl-benzylamin. Das 4-Phenoxy-α-methyl-benzylamin tötet die Bakterien in 0,5%iger Lösung nach 10 Minuten.

Eine auffallend geringe Giftigkeit zeigten die geprüften tertiären aliphatisch-aromatischen Amine. Auch bei ihnen steigt die Giftigkeit an mit der Zahl der C-Atome. Die Werte der Tabelle VIII zeigen dies an Hand von Abkömmlingen des γ-Phenyl-propylamins.

Tabelle VIII

Giftigkeit von Aminen der allgemeinen Formel:
$\begin{matrix} R_2 \\ R_1 \end{matrix}\!>\!N-CH_2.CH_2.CH_2.C_6H_5$

Natur der Reste R_1 und R_2:	Staphylokokken werden abgetötet:
$R_1=R_2=\ CH_3$	in 10%iger Lösung nach 60 Min.
$R_1=R_2=\ C_2H_5$	in 10%iger Lösung nach 10 Min.
$R_1=R_2=\ C_3H_7$	in 3%iger Lösung nach 60 Min.

Natur der Reste R_1 und R_2:	Staphylokokken werden abgetötet:
$R_1 = R_2 = C_4H_9$	in 2%iger Lösung nach 10 Min.
$R_1 = R_2 = C_5H_{11}$	in 1%iger Lösung nach 60 Min.
$R_1 = R_2 = C_6H_{13}$	in 1%iger Lösung nach 10 Min.
$R_1 = CH_3$; R_2 = Cyclohexyl	in 1%iger Lösung nach 4 Std.

Isomere Amine, die an Stelle einer langen geraden Kohlenwasserstoffkette eine verzweigte Kette oder mehrere kurze Ketten tragen, sind, wie es nach den mitgeteilten Regeln über die Löslichkeit zu erwarten war, in Wasser leichter löslich als die Amine mit der geraden Kette. Entsprechend ihrer größeren Löslichkeit in Wasser sind sie schwerer löslich in Lipoiden und wirken daher bei Bakterien schwächer giftig. Zur Veranschaulichung dieser Tatsache sollen die Zahlen der Tabelle IX dienen.

Tabelle IX

Giftigkeit von isomeren Aminen

	Zahl d. C-Atome:	RGZ. b. Param.:	Staph. werden abgetötet in:
$C_6H_5.CH_2.NH-R$			
$R = CH_3.(CH_2)_9$	17	30 000	0,02%ig. Lösg. nach 10 Min.
$R = (CH_3)_2.CH.(CH_2)_3.CH(CH_3).(CH_2)_2$	17	16 000	0,02%ig. Lösg. nach 60 Min.
$R = CH_3.(CH_2)_{11}$	19	40 000	0,02%ig. Lösg. nach 10 Min.
$R = CH_3.(CH_2)_8.CH(CH_3).CH_2$	19	10 000	0,02%ig. Lösg. nach 60 Min.
$3,4-(C_2H_5O)_2:C_6H_3.CH_2CH_2.NH-R$:			
$R = CH_3.(CH_2)_9$	22	15 000	0,02%ig. Lösg. nach 60 Min.
$R = (CH_3)_2.CH.(CH_2)_3.CH(CH_3).(CH_2)_2$	22	11 000	0,02%ig. Lösg. nach 24 Std.
$C_6H_5.CH_2.NH-(CH_2)_7.CH_3$	15	13 000	0,1%ig. Lösg. nach 60 Min.
$C_6H_5.(CH_2)_3.N(CH_2.CH_2.CH_3)_2$	15	300	3%ig. Lösg. nach 60 Min.

	Zahl d. C-Atome:	RGZ. b. Param.:	Staph. werden abgetötet in:
$C_6H_5.CH_2NH{-}(CH_2)_9.CH_3$	17	30 000	0,02%ig. Lösg. nach 10 Min.
$C_6H_5.(CH_2)_3.N(CH_2.CH_2.CH_2.CH_3)_2$	17	500	2%ig. Lösg. nach 10 Min.
$C_6H_5.CH_2.NH{-}(CH_2)_{11}.CH_3$	19	40 000	0,01%ig. Lösg. nach 60 Min.
$C_6H_5.(CH_2)_3.N(CH_2.CH_2.CH_2.CH_2CH_3)_2$	19	4 000	1%ig. Lösg. nach 60 Min.

Sekundäre aliphatisch-aromatische Amine lösen sich in Wasser viel schwerer als die entsprechenden primären Amine. Damit steht im Einklang, daß jene für Bakterien viel giftiger sind als diese. So zeigte beispielsweise das Chlorhydrat des Benzylamins bzw. des β-Phenyl-äthylamins keine bemerkenswerte bakterizide Wirkung, während die Chlorhydrate der zugehörigen sekundären Amine in 1%iger bzw. 0,5%iger Lösung Staphylokokken nach 24 Stunden abtöteten.

Wegen der starken Wirkung der genannten sekundären Amine stellte ich eine große Reihe von weiteren aliphatisch-aromatischen sekundären Aminen dar und prüfte ihre Giftigkeit bei Staphylokokken. Die dabei erzielten Ergebnisse enthält die Tabelle X.

Tabelle X

Giftigkeit von Aminen der allgemeinen Formel:

$R_1{-}NH{-}R_2$

Natur d. Restes R_1:	Natur des Restes R_2:	Staphylokokken werden abgetötet in:
$C_6H_5.CH_2$	$C_6H_5.CH_2$	1 %ig. Lösg. nach 24 Std.
$C_6H_5.CH_2$	$4{-}CH_3O.C_6H_4.CH_2$	1 %ig. Lösg. nach 4 Std.
$C_6H_5.CH_2$	$3,4{-}CH_2{:}O_2{:}C_6H_3.CH_2$	1 %ig. Lösg. nach 4 Std.
$C_6H_5.CH_2$	$C_6H_5.(CH_2)_3$	0,5 %ig. Lösg. nach 4 Std.
$C_6H_5.CH_2$	$C_6H_5.(CH_2)_5$	0,1 %ig. Lösg. nach 4 Std.
$C_6H_5.CH_2$	$CH(CH_2)_3.CH.(CH_2)_2$ $(\dot{C}H_3)_2$ $\dot{C}H_3$	0,02%ig. Lösg. nach 60 Min.
Cyclohexyl	$C_6H_5.CH_2$	2 %ig. Lösg. nach 24 Std.
Cyclohexyl	$C_6H_5.(CH_2)_3$	1 %ig. Lösg. nach 60 Min.
Cyclohexyl	Bornyl	1 %ig. Lösg. nach 60 Min.
4-Methyl-cyclohexyl	Bornyl	0,5 %ig. Lösg. nach 60 Min.
$C_6H_5.CH_2$	Bornyl	1 %ig. Lösg. nach 10 Min.

Natur d. Restes R_1:	Natur des Restes R_2:	Staphylokokken werden abgetötet in:
$C_6H_5.CH_2.CH_2$	$C_6H_5.CH_2.CH_2$	0,5 %ig. Lösg. nach 24 Std.
$C_6H_5.CH_2.CH_2$	$C_6H_5.CH_2.CH_2.CH_2$	0,5 %ig. Lösg. nach 10 Min.
α-Pyridyl	$4—CH_3O.C_6H_4.CH_2$	1 %ig. Lösg. nach 4 Std.
α-Pyridyl	$3,4—CH_2{:}O_2{:}C_6H_3.CH_2$	1 %ig. Lösg. nach 4 Std.
α-Pyridyl	$C_6H_5.CH_2$	0,5 %ig. Lösg. nach 24 Std.
α-Pyridyl	$C_6H_5.CH_2.CH_2.CH_2$	0,25%ig. Lösg. nach 24 Std.
α-Pyridyl	$(CH_2)_{10}.CH_3$	0,05%ig. Lösg. nach 10 Min.

Besonders eingehend beschäftigte ich mich mit dem Einfluß, den die drei Kohlenwasserstoffreste: Phenyl, Cyclohexyl und n-Hexyl auf die bakteriziden Fähigkeiten organischer Verbindungen ausüben. Trotzdem diese Reste die gleiche Zahl von C-Atomen haben, ist ihre Fähigkeit, die Löslichkeit organischer Verbindungen in Wasser zu verringern, recht verschieden groß. Sie nimmt häufig in der Richtung der Pfeile zu[2]:

Phenyl ⟶ Cyclohexyl ⟶ n-Hexyl.

Die gleiche Reihenfolge ergibt sich, wenn man die drei Reste ordnet nach ihrer Fähigkeit, die bakterizide Wirkung zu steigern (s. Tabelle XI).

Tabelle XI

Giftigkeit von Aminen der allgemeinen Formel:

$p—R—C_6H_4.CH(CH_3).NH_2$

Natur des Restes R:	RGZ bei Paramäcien:	Nach 60 Min. werden Staphylokokken abgetötet von einer:
C_6H_5 (Phenyl)	4 000	0,5 %igen Lösung
C_6H_{11} (Cyclohexyl)	10 000	0,1 %igen Lösung
$n—C_6H_{13}$	20 000	0,05%igen Lösung

Die Zahlen der bisher gezeigten Tabellen geben ein Bild sowohl von den Beziehungen zwischen dem chemischen Aufbau von Aminen und der Stärke ihrer bakteriziden Wirkung und zum Teil von dem Parallelismus zwischen der Giftigkeit bei Paramäcien und der Giftigkeit bei Bakterien. Dieser Parallelismus findet sich auch bei vielen heterocyclischen Aminen. Ich fand dieses, als ich eine große Anzahl von Alkaloiden auf ihre Giftigkeit bei Paramäcien und Staphylokokken prüfte. Die meisten Alkaloide besaßen keine bemerkenswerte Giftigkeit. Soweit sich eine solche beobachten ließ, war sie, wenigstens im allgemeinen, sowohl bei Paramäcien

[2] Siehe hierzu auch die Messungen der Löslichkeit von Barbitursäuren in der Diss. von Paegel, Hamburg 1938.

als auch bei Staphylokokken vorhanden. Das war der Fall bei dem Chinin, Hydrochinin, Apomorphin, Benzylmorphin, Narkotin und Lobelin. Die Werte für die Giftigkeit der deutlich wirkenden heterocyclischen Verbindungen finden sich in Tabelle XII zusammengestellt. Es zeigten keine oder doch nur eine sehr geringe Giftigkeit folgende heterocyclischen Amine: Atropin, Skopolamin, Morphin, Thebain, Colchicin, Veratrin, Strychnin, Heroin, Laudanosin, Coniin, Kokain, Pilocarpin, Yohimbin und Spartein.

Tabelle XII

Giftigkeit von heterocyclischen Aminen

	RGZ bei Paramäcien:	Nach 24 Std. werden Staphylokokken abgetötet von einer:
Apomorphin	330	3%igen Lösung
Narkotin	>1000[3]	3%igen Lösung
Hydrochinin	1000	3%igen Lösung
Chinin	1000	1%igen Lösung
Lobelin	1000	1%igen Lösung
Benzylmorphin	2000	1%igen Lösung

Wie ich bereits gezeigt habe, besitzen manche tertiären Amine eine auffallend geringe Giftigkeit bei Bakterien. Addiert man an diese tertiären Amine Methyljodid oder Methylchlorid, so erhält man Salze von quartären Ammoniumbasen, die bei Bakterien stärker wirken als die tertiären Amine. Diese Tatsache wird durch Tabelle XIII veranschaulicht.

Tabelle XIII

Giftigkeit von tertiären Aminen und den entsprechenden quartären Ammoniumsalzen

	Staphylokokken werden abgetötet:
$C_6H_5.CH.N(CH_3)_2$ $(\dot{C}H_2)_8.CH_3$	in 0,5 %iger Lösung nach 10 Min. (in 0,05%iger Lösung unwirksam)
$C_6H_5.CH.N(CH_3)_3.Cl$ $(\dot{C}H_2)_8.CH_3$	in 0,05%iger Lösung nach 4 Std.
$C_6H_5.CH.CH_2.N(CH_3)_2$ $\dot{C}H_2.C_6H_4.O.C_6H_5$	in 0,1 %iger Lösung nach 60 Min.
$C_6H_5.CH.CH_2.N(CH_3)_3.Cl$ $\dot{C}H_2.C_6H_4.O.C_6H_5$	in 0,1 %iger Lösung nach 10 Min.

[3] Diese Prüfung ist unsicher, weil beim Zusatz der Narkotinlösung zur Lösung, die die Paramäcien enthielt, eine starke Trübung auftrat.

Eine weitere Möglichkeit, die bakterizide Wirkung von aliphatisch-aromatischen Aminen zu steigern, schien mir die Einfügung eines phenolischen Hydroxyls zu sein. Denn dadurch konnte zu der bakteriziden Kraft des Amins die bakterizide Wirkung des Phenols kommen. Meine Versuche zeigten jedoch, daß diese hydroxylhaltigen Amine für Staphylokokken weniger giftig sind, als die entsprechenden hydroxylfreien Verbindungen (s. Tabelle XIV). Diese Tatsache kann man deuten, wenn man annimmt, daß auch für die Wirkung dieser Phenolderivate die Löslichkeit den Ausschlag gibt. Durch die Einfügung der Hydroxylgruppe wird die Löslichkeit in Wasser erhöht und die in Lipoiden verringert.

Tabelle XIV

Giftigkeit von einigen hydroxylhaltigen und den entsprechenden hydroxylfreien Aminen

	Staphylokokken werden abgetötet in:
$(HO—C_6H_4.CH_2.CH_2)_2NH$	5 %iger Lösg. nach 24 Std.
$(C_6H_5.CH_2.CH_2)_2NH$	0,5 %iger Lösg. nach 24 Std.
$HO—C_6H_4.CH_2.CH_2.NH_2$	10 %iger Lösg. nach 24 Std.
$C_6H_5.CH_2.CH_2.NH_2$	5 %iger Lösg. nach 24 Std.
$HO—C_6H_4.CH_2.CH_2.N(CH_3)_2$[4]	0,5 %iger Lösg. nach 24 Std.
$C_6H_5.CH_2.CH_2.N(CH_3)_2$[4]	0,3 %iger Lösg. nach 60 Min.
$HO—C_6H_4.CH_2.CH_2.NH.CH_2.C_6H_5$	2 %iger Lösg. nach 24 Std.
$CH_3O.C_6H_4.CH_2.CH_2.NH.CH_2.C_6H_5$	0,5 %iger Lösg. nach 24 Std.
$HO—C_6H_4.CH_2.CH_2.NH.(CH_2)_3.C_6H_5$	0,5 %iger Lösg. nach 4 Std.
$CH_3O.C_6H_4.CH_2.CH_2.NH.(CH_2)_3.C_6H_5$	0,25%iger Lösg. nach 4 Std.

Die sehr schwache Wirkung des Hordeninchlorhydrats läßt sich, wie ich weiter fand, erhöhen, wenn man an die Stelle seines Dimethylaminorestes Aminreste setzt, die größere Kohlenwasserstoffreste tragen. Dadurch sinkt die Löslichkeit in Wasser, und es steigt, wie die Zahlen der nächsten Tabelle zeigen, die Giftigkeit für Staphylokokken.

[4] Hier wurde eine Lösung des freien Amins in Wasser geprüft.

Tabelle XV

Giftigkeit von hordeninähnlichen Aminen der allgemeinen Formel:

$$HO-C_6H_4.CH_2.CH_2.N<\begin{matrix}R_1\\R_2\end{matrix}$$

Natur der Reste R_1 und R_2:	Nach 24 Stunden wurden Staphylokokken abgetötet von einer:
$R_1=R_2=CH_3$ (Hordenin)	10%igen Lösung
$R_1=R_2=C_2H_5$	7%igen Lösung
$R_1=R_2=C_3H_7$	5%igen Lösung
Piperidyl	4%igen Lösung
$R_1=CH_3$; $R_2=$Cyclohexyl	1%igen Lösung

Schließlich stellte ich noch zwei hochmolekulare Amine dar, die sich in keine Tabelle einfügen ließen. Es sind dieses das β-(α-Phenyl-benzyl)-β-phenyl-äthylamin und das N-Dimethyl-β-(naphtyl-2)-β-(4-phenoxy-benzyl)-äthylamin. Von diesen beiden Aminen tötet das erste Staphylokokken in 0,13%iger Lösung nach 4 Stunden und das zweite in 0,05%iger Lösung nach 10 Minuten.

ÜBER DEN AUFBAU DER BEI BAKTERIEN GEPRÜFTEN AMINE.

I. Derivate des α-Aminopyridins.

Das als Ausgangsmaterial benutzte α-Aminopyridin bereitete ich mir durch Umsetzung von Pyridin mit Natriumamid. Dabei arbeitete ich in Anlehnung an die Vorschrift von Wibaut[5]. Wie ich fand, läßt sich die Ausbeute an α-Aminopyridin fast auf das Doppelte[6] erhöhen, wenn man von Pyridin ausgeht, das man von jeder Spur Wasser befreit hat. (Näheres siehe im Versuchsteil.)

Meine Bemühungen, α-Aminopyridin mit Aldehyden zu Schiffschen Basen umzusetzen und diese zu sekundären Aminen katalytisch zu hydrieren, waren erfolglos. Die Wasserstoffaufnahme kam sehr bald zum Stillstand, wahrscheinlich infolge Vergiftung des Katalysators durch das α-Aminopyridin.

Ich wandelte daher das α-Aminopyridin dadurch in sekundäre Amine um, daß ich entweder seine Natriumverbindung mit Alkylhalogeniden

[5] Wibaut, Rec. **42**, 240 (1923).

[6] Zum Vergleich wählte ich die Ausbeute, die in Gattermanns „Praxis des organischen Chemikers", 23. Aufl., S. 353, angegeben ist.

(Benzylchlorid, γ-Phenylpropylbromid und Undecylbromid) umsetzte[7] oder dadurch, daß ich aromatische Aldehyde und Ameisensäure auf das Amin einwirken ließ. Die letzte Umsetzung erfolgte nach einer Vorschrift von Tschitschibabin[8]. Bei ihr handelt es sich um eine Hydrierung der intermediär auftretenden Schiffschen Base durch die beiden beweglichen Wasserstoffatome der Ameisensäure. Auf diesen Wegen bereitete ich N-Benzyl-, N-(γ-Phenylpropyl)-, N-Undecyl-, N-(4-Methoxy-benzyl)- und N-(3,4-Methylendioxy-benzyl)-α-aminopyridin. Von diesen Abkömmlingen des α-Aminopyridins waren das N-(γ-Phenylpropyl)-α-aminopyridin und das N-Undecyl-α-aminopyridin noch unbekannt.

II. Sekundäre Amine aus Schiffschen Basen.

Bei der Bereitung von sekundären Aminen aus Schiffschen Basen schlug ich zwei Wege ein. Bei dem ersten Wege ging ich vom Kampfer aus. Er wurde mit Anilin bzw. mit p-Toluidin zu Schiffschen Basen umgesetzt. Diese wurden durch Destillation gereinigt und unter Verwendung von Platin als Katalysator hydriert. Dabei wurden sowohl die C-N-Doppelbindung als auch die Doppelbindungen des Benzolrestes abgesättigt. Es entstehen also durch diese Umsetzungen N-Cyclohexyl-, bzw. N-(4-Methyl-cyclohexyl)-bornylamin.

Bei dem zweiten Wege wurde nur die aus Benzylamin und Kampfer erhaltene Schiffsche Base durch Destillation gereinigt. Alle übrigen Schiffschen Basen wurden aus den primären Aminen und den Aldehyden durch kurzes Erwärmen bereitet und ohne besondere Reinigung unter Verwendung von Palladium als Katalysator hydriert. Nur die aus Benzylamin und Kampfer gewonnene Schiffsche Base wurde mit Platin hydriert, weil bei dieser Verbindung Palladium-mohr als Katalysator sich nicht bewährte. Die Hydrierung mit Platin erfolgte sehr rasch, ohne daß der Benzolrest angegriffen wurde.

III. Aufbau von tertiären β-(4-Methoxy-phenyl)- und β-(4-Oxy-phenyl)-äthylaminen.

Nach den Angaben von Kindler und Peschke[9] gelingt es leicht, Anisaldehyd in 4-Methoxy-benzylzyanid umzuwandeln und aus diesem Zyanid durch Hydrierung bei Gegenwart von Dimethylamin Hordeninmethyläther

$$4\text{—}CH_3O.C_6H_4.CH_2.CH_2N(CH_3)_2$$

zu erhalten. Ersetzt man bei der erwähnten Hydrierung das Dimethyl-

[7] Vgl. hierzu: Tschitschibabin, B. **54**, 814 (1921).
[8] Tschitschibabin, B. **64**, 2839 (1931).
[9] Kindler, Arch. **269**, 75 (1931); Kindler und Peschke, Arch. **271**, 435 (1933).

amin durch höhermolekulare sekundäre Amine, so erhält man Abkömmlinge dieser sekundären Amine, in denen der Aminowasserstoff durch den β-(4-Methoxy-phenyl)-äthylrest ersetzt ist. Die dabei erzielten Ausbeuten waren sehr verschieden. Sie waren schlecht bei der Verwendung von Diäthylamin und Dipropylamin und gut bei der Verwendung von Piperidin. Die erhaltenen Methoxyverbindungen ließen sich durch Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure leicht in die entsprechenden Hydroxylverbindungen umformen.

Ein weiterer Weg zum Aufbau von tertiären β-(4-Oxy-phenyl)-äthylaminen geht aus von dem leicht zugänglichen β-(4-Nitro-phenyl)-äthylbromid. Läßt man dieses Bromid in alkoholischer Lösung auf überschüssiges sekundäres Amin einwirken, so erhält man in guter Ausbeute Verbindungen, in denen der Aminowasserstoff des angewandten sekundären Amins durch den β-(4-Nitro-phenyl)-äthylrest ersetzt ist. In diesen tertiären Aminen kann die Nitrogruppe durch katalytische Hydrierung leicht in die Aminogruppe umgewandelt werden. Diese wiederum läßt sich in der üblichen Weise, also durch Diazotieren und Verkochen, gegen eine Hydroxylgruppe austauschen. Auf diesem Wege bereitete ich das N-Diäthyl-β-(4-oxy-phenyl)-äthylamin, das N-Dipropyl-β-(4-oxy-phenyl)-äthylamin und das N-Methyl-N-cyclohexyl-β-(4-oxy-phenyl)-äthylamin.

IV. Aufbau von sekundären β-(4-Oxy-phenyl)-äthylaminen.

Nach den Untersuchungen von Kindler und Peschke[10] kann man, vom Anisaldehyd ausgehend, auf dem unten angedeuteten Wege mit sehr guten Ausbeuten zum Tyraminmethyläther gelangen:

Anisaldehyd ——→ 4-Methoxy-azetylmandelsäurenitril ——→ Tyraminmethyläther.

Von dieser Verbindung ging ich aus beim Aufbau von sekundären β-(4-Oxy-phenyl)-äthylaminen. Der Tyraminmethyläther wurde mit Aldehyden (Benzaldehyd, Hydrozimtaldehyd) in methanolischer Lösung zu Schiffschen Basen umgesetzt und diese ohne weitere Reinigung katalytisch hydriert. Hierauf wurde wieder mit konzentrierter Salzsäure entmethyliert.

ANHANG.

In seiner Dissertation[11] hat Höter gezeigt, daß man von Aminen, die bei Protozoen stark giftig sind, zu stark wirkenden Phtalaminsäuren da-

[10] Kindler und Peschke, Arch. **269**, 75 (1931).
[11] Diss. Höter, Hamburg 1938.

durch gelangen kann, daß man diese Amine mit Phtalsäureanhydrid umsetzt. Ich habe in Anlehnung an die Vorschrift von Höter einige stark wirkende Amine meiner Arbeit in Phtalaminsäuren umgeformt und ihre Kaliumsalze bei Paramäcien und bei Staphylokokken geprüft. Dabei hat sich gezeigt, daß diese Salze wohl für Paramäcien, nicht aber für Staphylokokken deutlich giftig sind. Es besteht also hier nicht der Parallelismus, den ich bei der Prüfung von primären, sekundären und tertiären Aminen gefunden habe. Dieser Parallelismus fehlt auch, wie ich weiter fand, bei den Monoamiden der Chinolinsäure. Zur Bereitung dieser Amide setzte ich das Anhydrid der Chinolinsäure mit Aminen um, die ich als stark giftig bei Paramäcien und Staphylokokken erkannt hatte.

VERSUCHSTEIL.

AUFBAU DER BEI BAKTERIEN GEPRÜFTEN AMINE.

I. DERIVATE DES α-AMINOPYRIDINS.

A. Verbesserung der Methode zur Bereitung des α-Aminopyridins.

Die Darstellung geschah in Anlehnung an eine Vorschrift von Wibaut[12]. Zur Erzielung einer guten Ausbeute ist es erforderlich, daß völlig trockenes und reines Pyridin und tadelloses Natriumamid zur Anwendung kommen. Das Pyridin wurde getrocknet, indem es zunächst mit festem Kaliumhydroxyd 2 Stunden am Rückflußkühler gekocht wurde. Nach dem Erkalten und Abdekantieren wurde es über gepulvertem Bariumoxyd unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit abdestilliert und über pulverisiertem Bariumoxyd aufbewahrt. Das Natriumamid wurde unmittelbar vor dem Versuch in einer großen Reibschale unter absolutem Xylol sorgfältig gepulvert.

160 g Pyridin wurden mit 300 ccm absolutem Xylol vermischt, mit 100 g Natriumamid versetzt und 7 Stunden am Rückflußkühler bei einer Temperatur von 150° unter Ausschluß der Feuchtigkeit gekocht. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde nach und nach mit 300 ccm einer eiskalten 20%igen Sodalösung versetzt und dann erschöpfend mit Benzol ausgeschüttelt. Von dem mit festem Kaliumhydroxyd getrockneten benzolischen Extrakt wurde das Lösungsmittel abgedunstet und der Rückstand im

[12] Wibaut, Rec. **42**, 240 (1923). Wibaut gibt eine genau befolgte Vorschrift von Tschitschibabin an, die nur in russischer Sprache erschienen ist. Siehe auch: Tschitschibabin, C. 1915 I, 1065. Eine weitere Vorschrift findet sich in Gattermanns: „Praxis des organischen Chemikers", 23. Aufl., S. 353.

Vakuum destilliert. Das Amin ging unter einem Druck von 12 mm bei 97° über. Es wurden erhalten: 133 g α-Aminopyridin vom Schmelzpunkt 59°, das sind 70% der Theorie.

B. Versuche, Schiffsche Basen aus α-Aminopyridin und aromatischen Aldehyden katalytisch zu hydrieren.

Eine Lösung von 14,5 g Anisaldehyd in 50 ccm thiophenfreiem Benzol wurde bei einem Wasserstoffüberdruck von 2 Atm. zugetropft zu einer Suspension von 3 g Palladium in einer Lösung von 10 g α-Aminopyridin in 50 ccm thiophenfreiem Benzol. Das Zutropfen erfolgte unter kräftigem Schütteln in der von Kindler und Peschke[13] beschriebenen Apparatur. Nachdem etwa 20% der berechneten Menge Wasserstoff aufgenommen worden waren, erfolgte keine weitere Wasserstoffaufnahme mehr. Der Grund hierfür ist wohl darin zu suchen, daß das α-Aminopyridin ein Katalysatorgift ist. Weitere Versuche in dieser Richtung wurden nicht unternommen.

C. Umsetzung von α-Aminopyridin mit Alkylhalogeniden.

1. N-Benzyl-α-aminopyridin.

20 g α-Aminopyridin wurden in Anlehnung an Arbeiten von Tschitschibabin[14] in 100 ccm absolutem Äther gelöst und in einem mit Rückflußkühler versehenen Kolben mit 8,3 g fein pulverisiertem Natriumamid 2 Stunden auf dem Wasserbade gekocht. Nach dem Erkalten wurden 23 g Benzylchlorid in kleinen Portionen zugegeben, wobei der Äther zu sieden begann. Nachdem die Hauptreaktion vorüber war, wurde das rötlichbraun gefärbte Reaktionsprodukt noch eine Stunde gekocht. Die Reaktionsmasse wurde nach dem Erkalten mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Aus dem Äther wurden 22,5 g rohes N-Benzyl-α-aminopyridin erhalten, das sind 58% d. Th. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol unter Zusatz von etwas Tierkohle lag der Schmelzpunkt bei 95°. Durch den Mischschmelzpunkt, der bei 95° lag, erwies sich das Produkt als identisch mit dem aus α-Aminopyridin und Benzaldehyd dargestellten (s. S. 25).

2. N-(γ-Phenylpropyl)-α-aminopyridin.

27 g α-Aminopyridin, in 100 ccm Xylol gelöst, wurden mit 11,2 g fein pulverisiertem Natriumamid versetzt und 1,5 Stunden im Ölbade auf 100° erwärmt. Danach wurden 52 g γ-Phenylpropylbromid, in 20 ccm Xylol

[13] Kindler und Peschke, Arch. **269**, 74 (1931).
[14] Tschitschibabin, B. **54**, 814 (1921).

gelöst, dazugegeben und die Masse 2,5 Stunden auf 145° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsprodukt mit soviel kaltem Wasser versetzt, daß 2 klare Schichten entstanden, die getrennt wurden. Die wäßrige Schicht wurde noch einmal mit Xylol ausgeschüttelt. Die vereinigten xylolischen Auszüge wurden nun mit verdünnter Salzsäure geschüttelt, wobei ein öliges Chlorhydrat ausfiel. Die salzsaure Lösung wurde mitsamt dem öligen Chlorhydrat abgetrennt, die xylolische Lösung erneut mit verdünnter Salzsäure und darauf zweimal mit Wasser ausgeschüttelt. Die vereinigten salzsauren und wäßrigen Auszüge wurden einmal mit Äther gewaschen, wobei sich das ölige Chlorhydrat völlig in der Salzsäure löste. Das aus der salzsauren Lösung mit starker Lauge in Freiheit gesetzte Amin wurde in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung mit festem Kaliumhydroxyd getrocknet. Das nach dem Abdunsten des Äthers zurückbleibende Amin wurde im Vakuum destilliert. Unter einem Druck von 12 mm ging das N-(γ-Phenylpropyl)-α-aminopyridin zwischen 198 und 200° über. Der Schmelzpunkt des bald erstarrenden Amins lag bei 43°. Die Ausbeute betrug 35 g, das sind 71% d. Th.

29,4 mg Sbst.: 19,6 mg H_2O; 85,1 mg CO_2
8,44 mg Sbst.: 0,977 ccm N (22°, 756 mm)
$C_{14}H_{16}N_2$ (212,1). Ber.: C 79,19; H 7,60; N 13,21
Gef.: C 78,94; H 7,46; N 13,20

3. N-Undecyl-α-aminopyridin.

9,5 g α-Aminopyridin wurden in 50 ccm Xylol gelöst, 3,9 g fein pulverisiertes Natriumamid dazugegeben und das Ganze in einem mit Rückflußkühler versehenen Kolben im Ölbade 1,5 Stunden auf 100° erwärmt. Dann wurden 23 g Undecylbromid[15], in 20 ccm Xylol gelöst, dazugegeben und das Gemisch 2 Stunden auf 140—150° erhitzt. Zu dem erkalteten Reaktionsprodukt wurde soviel Wasser gegeben, daß zwei klare Schichten entstanden, die getrennt wurden. Die xylolische Lösung wurde, nachdem sie noch einmal mit Wasser gewaschen worden war, mit verdünnter Salzsäure geschüttelt und die entstandenen Schichten getrennt. Die xylolische Schicht wurde nun mit Äther versetzt, worauf sich 2 Schichten bildeten. Die untere Schicht stellt das ölige Chlorhydrat des N-Undecyl-α-aminopyridins dar, das infolge seines großen Kohlenwasserstoffrestes in Xylol löslich ist. Das ölige Chlorhydrat wurde zu der salzsauren Lösung hinzugefügt, das Amin mit starker Lauge in Freiheit gesetzt und in Äther aufgenommen. Der nach dem Trocknen mit festem Kaliumhydroxyd und Abdunsten des

[15] Es wurde gewonnen aus Undecylalkohol durch Einwirkung von Bromwasserstoff in einem Rundkolben, der mit einer Kolonne nach Jantzen (Habilitationsschrift Jantzen, Hamburg 1932, S. 56) versehen war.

Äthers hinterbleibende Rückstand wurde unter vermindertem Druck destilliert. Der Vorlauf bestand aus Xylol und α-Aminopyridin. Das gewünschte Amin ging unter einem Druck von 12 mm zwischen 200 und 205° über. Die Ausbeute betrug 9 g, das sind 43% d. Th., bezogen auf angegriffenes Bromid. Es wurden 2,6 g Undecylbromid zurückgewonnen. Das Amin erstarrte bald und zeigte, aus verdünntem Methanol unter Verwendung von etwas Kohle umkristallisiert, einen Schmelzpunkt von 56°.

4,395 mg Sbst.: 12,425 mg CO_2; 4,305 mg H_2O
7,82 mg Sbst.: 0,781 ccm N (24°, 759 mm)
$C_{16}H_{27}N_2$ (247,2). Ber.: C 77,66; H 11,01; N 11,33
Gef.: C 77,10; H 10,96; N 11,33

D. Einwirkung von Ameisensäure auf ein Gemisch von α-Aminopyridin und aromatischen Aldehyden.

1. N-Benzyl-α-aminopyridin.

15 g α-Aminopyridin wurden, wie Tschitschibabin[16] angibt, in 30 ccm wasserfreier Ameisensäure gelöst und mit 17 g frisch destilliertem Benzaldehyd umgesetzt. Die Ausbeute betrug 22,5 g, das sind 77% d. Th. Das Amin zeigte, aus Alkohol umkristallisiert, einen Schmelzpunkt von 95°, was mit den von Tschitschibabin gemachten Angaben übereinstimmt.

2. N-(4-Methoxy-benzyl)-α-aminopyridin.

10 g α-Aminopyridin, in 30 ccm wasserfreier Ameisensäure aufgelöst, wurden nach der Vorschrift von Tschitschibabin[16] mit 14,2 g frisch destilliertem Anisaldehyd erhitzt. Es wurden 18 g Amin erhalten, das sind 79% d. Th. Der Schmelzpunkt lag, auch nach öfterem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol, bei 124°, während Tschitschibabin 128° angibt.

3. N-(3,4-Methylendioxy-benzyl)-α-aminopyridin.

10 g α-Aminopyridin, gelöst in 30 ccm wasserfreier Ameisensäure, wurden nach den Angaben von Tschitschibabin[16] mit 15,5 g Piperonal umgesetzt. 7,5 g Piperonal wurden zurückgewonnen. Die Ausbeute war 8 g, das sind 67% d. Th., bezogen auf umgesetzten Aldehyd. Das Amin schmolz, mehrere Male aus wäßrigem Alkohol umkristallisiert, bei 95—96°, gegenüber 99—100° nach Tschitschibabin.

II. SEKUNDÄRE AMINE AUS SCHIFFSCHEN BASEN.

A. Sekundäre Amine aus Kampfer und primären Aminen.

1. N-Cyclohexyl-bornylamin.

a) Schiffsche Base aus Kampfer und Anilin.

[16] Tschitschibabin, B. **64**, 2839 (1931).

40 g frisch destilliertes Anilin und 130 g Kampfer (50% Überschuß) wurden in einem Rundkolben mit 4—5 Tropfen konzentrierter Salzsäure versetzt und 1,5 Stunden im Ölbade auf 180—200° erhitzt, wobei man das entstehende Wasser durch einen kleinen Fraktionieraufsatz abdestillieren ließ. Das etwas abgekühlte Reaktionsprodukt wurde mit 20 g Phenol versetzt, um ein Sublimieren des Kampfers bei der nun folgenden Vakuumdestillation zu verhindern. Der Vorlauf bestand aus Anilin und Kampfer-Phenol. Die Schiffsche Base ging unter einem Druck von 11 mm zwischen 155 und 158° als gelb gefärbtes Öl über. Es wurden 50,4 g erhalten, was einer Ausbeute von 51% entspricht. Reddelien und Meyn[17] fanden einen Siedepunkt von 164,5—166° bei 15 mm.

Es wurden noch zwei weitere Versuche gemacht, um die Ausbeute zu steigern, jedoch ohne Erfolg: 17,5 g Anilin wurden mit 30 g Kampfer (Mol auf Mol) wie beim voranstehenden Versuch umgesetzt. Ausbeute: 20 g Schiffsche Base, das sind 45% d. Th. — 50 g Anilin (66% Überschuß) wurden mit 50 g Kampfer, wie oben angegeben, in Reaktion gebracht. Dabei wurden 31 g Schiffsche Base erhalten, das sind 42,5% d. Th.

b) Reduktion der Schiffschen Base zum N-Cyclohexyl-bornylamin mit Platin-mohr als Katalysator.

10 g der Schiffschen Base wurden in 100 ccm Eisessig gelöst und nach Zugabe von 1 g Platinmohr hydriert. Die Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff war nach 23 Stunden beendet. Das Filtrat vom Katalysator wurde im Vakuum eingedunstet und der Rückstand mit konzentrierter Salzsäure und etwas Wasser versetzt. Das Chlorhydrat des N-Cyclohexyl-bornylamins fiel beim Anreiben als farblose, kristalline Masse aus. Es wurde beim Absaugen mit etwas Wasser und nach dem Trocknen mit Äther gewaschen. Die Menge betrug 8,9 g. Aus der Mutterlauge ließen sich noch 1,2 g gewinnen, so daß zusammen 10,1 g erhalten wurden, das sind 85% d. Th. Das Chlorhydrat begann bei 250° zu sublimieren, ohne vorher zu schmelzen. Die aus dem Chlorhydrat in Freiheit gesetzte Base siedete unter einem Druck von 11 mm bei 148°.

7,28 mg Sbst.: 0,340 ccm N (22°, 756 mm)
$C_{16}H_{30}NCl$ (271,7). Ber.: N 5,16
Gef.: N 5,32

2. N-(4-Methyl-cyclohexyl)-bornylamin.

a) Schiffsche Base aus Kampfer und p-Toluidin.

[17] Reddelien und Meyn, B. **53**, 352 (1920); siehe auch Friedländer Bd. XIII, 1061: DRP. 301 121.

45 g Kampfer und 31,5 g p-Toluidin (Mol auf Mol) wurden mit 3—4 Tropfen konzentrierter Salzsäure versetzt und 1 Stunde in einem Rundkolben im Ölbade auf 230° erhitzt. Das bei der Reaktion freiwerdende Wasser destillierte durch einen kleinen Fraktionieraufsatz ab. Das Reaktionsgemisch wurde, nachdem es etwas abgekühlt war, mit 20 g Phenol versetzt und unter vermindertem Druck destilliert. Die Schiffsche Base bildete ein gelbes Öl und ging unter einem Druck von 11 mm bei 167° über. Die Ausbeute betrug 35,7 g, das sind 50% d. Th.

b) Reduktion der Schiffschen Base zum N-(4-Methyl-cyclohexyl)-bornylamin mit Platinmohr als Katalysator.

10 g der Schiffschen Base, gelöst in 100 ccm Eisessig, wurden nach Zugabe von 1,5 g Platinmohr hydriert. Nach 29 Stunden war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Das Filtrat vom Katalysator wurde im Vakuum vom Eisessig befreit und der Rückstand mit konzentrierter Salzsäure und etwas Wasser versetzt. Beim Anreiben fiel das schwerlösliche Chlorhydrat des N-(4-Methyl-cyclohexyl)-bornylamins als farblose, kristalline Masse aus. Es wurde beim Absaugen mit etwas Wasser gewaschen und dann getrocknet. Aus der Mutterlauge ließ sich noch eine kleine Menge Chlorhydrat isolieren. Die Gesamtmenge war 8,4 g, das sind 71% d. Th. Das Chlorhydrat begann oberhalb 250° zu sublimieren, ohne vorher zu schmelzen. Die aus dem Chlorhydrat in Freiheit gesetzte Base siedete bei 155° unter einem Druck von 11 mm.

4,300 mg Sbst.: 11,195 mg CO_2; 4,180 mg H_2O
7,70 mg Sbst.: 0,341 ccm N (23,5°, 757 mm)
$C_{17}H_{32}NCl$ (285,7). Ber.: C 71,40; H 11,29; N 4,90
Gef.: C 71,01; H 10,88; N 5,03

3. *N-Benzyl-bornylamin.*

a) Schiffsche Base aus Kampfer und Benzylamin.

21 g Kampfer und 14,8 g Benzylamin wurden in einem Rundkolben zusammengegeben, mit wenigen Tropfen konzentrierter Salzsäure versetzt und 1 Stunde auf 170—180° erhitzt. Das freiwerdende Wasser destillierte durch einen kleinen Fraktionieraufsatz ab. Das farblose Reaktionsprodukt wurde nach dem Abkühlen mit 10 g Phenol versetzt und im Wasserstrahlvakuum destilliert. Unter einem Druck von 12 mm ging die Schiffsche Base zwischen 165 und 177° über. Sie enthielt noch, von der Darstellung herrührendes, mitgerissenes Chlorhydrat, das dadurch entfernt wurde, daß die Schiffsche Base in Äther gelöst und mit Wasser geschüttelt wurde. Der nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Abdunsten des Äthers verbleibende Rückstand siedete bei 168° unter einem Druck von 11 mm. Die

Ausbeute an Schiffscher Base, die ein farbloses Öl darstellt, betrug 15,4 g, das sind 59% d. Th. Wallach[18] hat die Schiffsche Base aus Bornylamin und Benzaldehyd bereitet, jedoch fehlt die Angabe von Konstanten.

b) Reduktion der Schiffschen Base zum N-Benzyl-bornylamin mit Platinmohr als Katalysator.

10 g der Schiffschen Base wurden in 100 ccm Eisessig gelöst und nach Zugabe von 1 g Platinmohr hydriert. Eine Reduktion mit Palladiummohr erwies sich als nicht durchführbar. Die Aufnahme der zur Absättigung der C-N-Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff war nach 1 Stunde beendet. Es erfolgte keine weitere Wasserstoffaufnahme mehr. Das Filtrat vom Katalysator wurde in der beim voranstehenden Versuch beschriebenen Weise aufgearbeitet. Die Menge des Chlorhydrates betrug 9,8 g, was einer Ausbeute von 85% d. Th. entspricht. Oberhalb von 250° begann das Chlorhydrat zu sublimieren, ohne daß es vorher geschmolzen war. Die aus dem Chlorhydrat isolierte Base stellt ein farbloses Öl dar, welches unter einem Druck von 11 mm bei 166° siedet. Forster und auch Wallach[19] stellten das N-Benzyl-bornylamin aus Bornylamin und Benzylchlorid dar. Wallach beobachtete einen Siedepunkt von 184°/14 mm und Forster einen solchen von 313—315°/740 mm.

B. Sekundäre Amine aus Benzylamin und Aldehyden.

1. N-(3,4-Methylendioxy-benzyl)-benzylamin.

10 g Benzylamin und 14 g Piperonal, je in 25 ccm thiophenfreiem Benzol gelöst, wurden zusammengegeben. Die Schiffsche Base bildete sich sofort unter Wasserabscheidung. Nachdem das Wasser mit Natriumsulfat entfernt worden war, wurde die Lösung mit 3 g Palladiummohr versetzt und unter einem Wasserstoffüberdruck von 2 Atm. hydriert. Die berechnete Menge Wasserstoff war nach 1,5 Stunden aufgenommen. Das Filtrat vom Katalysator wurde eingeengt, der Rückstand in Äther gelöst und mit 25%iger Salzsäure versetzt. Dabei fiel das Chlorhydrat des N-(3,4-Methylendioxy-benzyl)-benzylamins aus. Es wurde beim Absaugen mit verdünnter Salzsäure und mit Äther gewaschen und getrocknet. Der Schmelzpunkt lag bei 232°. Eine aus kochendem Wasser umkristallisierte Probe zeigte denselben Schmelzpunkt. Die Ausbeute betrug 19 g, das sind 73% d. Th.

8,55 mg Sbst.: 0,375 ccm N (23°, 753 mm)
$C_{15}H_{16}O_2NCl$ (277,6). Ber.: N 5,04
Gef.: N 5,01

[18] Wallach, A. **269**, 353 (1892).
[19] Forster, Soc. **75**, 951 (1899); Wallach, A. **269**, 352 (1892).

2. N-(4-Methoxy-benzyl)-benzylamin.

Das N-(4-Methoxy-benzyl)-benzylamin, das schon v. Braun[20] durch Umsetzen von Anisaldehyd mit Benzylamin und Reduktion mit Natrium und Alkohol dargestellt hat, wurde wie das voranstehende Amin bereitet. Mengenverhältnisse: 10 g Benzylamin, 12,7 g frisch destillierter Anisaldehyd. Die berechnete Menge Wasserstoff war nach 2 Stunden aufgenommen. Die Ausbeute war 18,7 g Chlorhydrat vom Schmelzpunkt 217°, das sind 76% d. Th. Nach v. Braun schmilzt das Salz bei 213°.

3. N-(2,6-Dimethyl-octyl)-benzylamin.

10 g Benzylamin und 14,2 g Citral wurden in der beim N-(3,4-Methylendioxy-benzyl)-benzylamin beschriebenen Weise umgesetzt und hydriert. Nach 3 Stunden war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. An Chlorhydrat wurden 18 g erhalten, das sind 68% d. Th. Es schmolz bei 158°.

7,80 mg Sbst.: 0,343 ccm N (23°, 753 mm)
$C_{17}H_{30}NCl$ (283,7). Ber.: N 4,94
Gef.: N 4,98

4. N-(γ-Phenylpropyl)-benzylamin.

10 g Benzylamin und 12,3 g frisch destillierter Zimtaldehyd wurden, wie unter 1. beschrieben, zur Reaktion gebracht und reduziert. Die Wasserstoffaufnahme erfolgte quantitativ in 2 Stunden. Das Chlorhydrat schmolz bei 195,5°. Es wurden 12 g erhalten, was einer Ausbeute von 59% entspricht. Das gleiche Salz (Schmelzpunkt 184—185°) erhielt v. Braun[21], als er β-Phenyläthylzyanid in benzylalkoholischer Lösung mit Nickel als Katalysator hydrierte.

C. Sekundäre Amine aus Aminocyclohexan und Aldehyden.

1. N-Benzyl-cyclohexylamin.

$^1/_{10}$ Mol (9,9 g) Aminocyclohexan und $^1/_{10}$ Mol (10,6 g) frisch destillierter Benzaldehyd wurden je in 35 ccm Methanol gelöst und nach Zugabe von 2,5 g Palladiummohr unter einem Wasserstoffüberdruck von 2 Atm. hydriert. Nach 3 Stunden war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Das Filtrat vom Katalysator wurde eingedunstet und der Rückstand mit Äther und verdünnter Salzsäure geschüttelt. Aus der salzsauren Lösung wurde das Amin durch Übersättigen mit Kaliumhydroxyd

[20] v. Braun, A. **490**, 199 (1931).
[21] v. Braun, B. **56**, 1999 (1923).

in Freiheit gesetzt und in Äther aufgenommen. Die mit festem Kaliumhydroxyd getrocknete ätherische Lösung ergab beim Eindunsten einen öligen Rückstand, der unter einem Druck von 11 mm bei 138° siedete. Die Ausbeute war 14,3 g, das sind 76% d. Th. Das Chlorhydrat schmolz bei 277—278°. Der Mischschmelzpunkt mit dem Chlorhydrat, das nach Wallach[22] dargestellt worden war, lag bei 277—278°.

2. N-(γ-Phenylpropyl)-cyclohexylamin.

$^1/_{10}$ Mol (9,9 g) Aminocyclohexan und $^1/_{10}$ Mol (13,2 g) frisch destillierter Zimtaldehyd wurden umgesetzt in der gleichen Weise wie beim voranstehenden Versuche. Die berechnete Menge Wasserstoff war nach 2,5 Stunden aufgenommen. Das Amin destillierte unter einem Druck von 12 mm bei 165°. 12,1 g wurden erhalten, das sind 56% d. Th. Der Schmelzpunkt des Chlorhydrates lag bei 217°. Skita und Wulff[23] stellten das N-(γ-Phenylpropyl)-cyclohexylamin 1. durch Decarboxylierung der 3-Phenyl-cyclohexyl-aminobuttersäure dar und 2. durch Reduktion der Schiffschen Base aus Aminocyclohexan und Zimtaldehyd mit kolloidem Platin. Sie fanden für das Salz einen Schmelzpunkt von 217—218°.

D. N-(γ-Phenylpropyl)-β-phenyläthylamin.

5 g β-Phenyläthylamin und 6 g frisch destillierter Zimtaldehyd, je in 10 ccm thiophenfreiem Benzol gelöst, wurden nach Zugabe von 2 g Palladiummohr, wie beim N-(3,4-Methylendioxy-benzyl)-benzylamin angegeben, unter einem Wasserstoffüberdruck von 2 Atm. hydriert. Die berechnete Menge Wasserstoff wurde nur zu 75% aufgenommen. Das Filtrat vom Katalysator wurde nach dem Abdunsten des Lösungsmittels mit Äther und 25%iger Salzsäure versetzt. Neben dem Chlorhydrat des gewünschten sekundären Amins schied sich ein nicht näher untersuchtes öliges Produkt ab. Die Ausbeute an Chlorhydrat war 2 g, das sind 18% d. Th. Es schmolz nach dem Umkristallisieren aus heißem Wasser unter Zusatz von etwas Tierkohle bei 270°.

8,10 mg Sbst.: 0,360 ccm N (23°, 753 mm)
$C_{17}H_{22}NCl$ (275,6). Ber.: N 5,08
Gef.: N 5,08

---

[22] Wallach, A. **343**, 63 (1905). Mit der Darstellung des N-Benzyl-cyclohexylamins haben sich ferner beschäftigt: Skita u. Pfeil, A. **485**, 155 (1931); v. Braun B. 56, 1991, 1995 (1923); Mailhe, C. 1911, 11; Sabatier u. Mailhe, Compt. rend. **153**, 1207 (1911).

[23] Skita und Wulff, A. **455**, 24 (1927).

III. AUFBAU VON TERTIÄREN β-(4-METHOXY-PHENYL)- UND β-(4-OXY-PHENYL)-ÄTHYLAMINEN.

A. Tertiäre β-(4-Methoxy-phenyl)- und β-(4-Oxy-phenyl)-äthylamine, ausgehend vom 4-Methoxy-benzylzyanid.

1. N-Dimethyl-β-(4-methoxy-phenyl)-äthylamin (Hordeninmethyläther).

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift von Kindler und Hesse[24]: $^1/_{20}$ Mol (7,5 g) 4-Methoxy-benzylzyanid wurden in 50 ccm Methanol gelöst. Diese Lösung tropfte man zu einer Suspension von 10 g Bariumsulfat-Katalysator in 25 g 33%iger alkoholischer Lösung von Dimethylamin unter Verwendung der von Kindler und Peschke[25] beschriebenen Apparatur. Die berechnete Menge Wasserstoff war nach 13 Stunden aufgenommen. Nach beendigter Hydrierung wurde vom Katalysator abgesaugt und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde mit verdünnter Salzsäure und Äther geschüttelt. Dabei schied sich 1 g des Chlorhydrates vom Di-(4-methoxy-phenyl-äthyl)-amin ab. Die mit Äther gewaschene salzsaure Lösung wurde mit Kalilauge stark alkalisch gemacht und mit 20 g Benzoylchlorid so lange kräftig geschüttelt, bis der Geruch des Säurechlorids verschwunden war. Das Reaktionsgemisch wurde erschöpfend ausgeäthert und die vereinigten ätherischen Auszüge mit verdünnter Salzsäure extrahiert. Aus der salzsauren Lösung wurde in üblicher Weise das Amin isoliert. Es siedete unter einem Druck von 11 mm bei 122°. Die Ausbeute war 5,5 g, das sind 60% d. Th. Nach den Angaben von Kindler und Hesse[26] siedet das Amin bei 123°/9 mm.

2. N-Diäthyl-β-(4-methoxy-phenyl)-äthylamin.

$^1/_{20}$ Mol (7,5 g) 4-Methoxy-benzylzyanid, gelöst in 50 ccm Methanol, wurden zugetropft zu einer Lösung von 8 g Diäthylamin in 75 ccm Methanol, die mit 10 g Bariumsulfat-Katalysator versetzt war. Die Hydrierung erfolgte unter einem Wasserstoffüberdruck von 2 Atm. und war nach 4 Stunden beendet. Die Aufarbeitung erfolgte wie beim voranstehenden Versuche. Nach dem Eindunsten des zum Schluß erhaltenen ätherischen Extraktes hinterblieben 0,4 g des N-Diäthyl-β-(4-methoxy-phenyl)-äthylamins, das sind 4% Ausbeute. Die Hauptmenge des Nitrils hatte sich zum Di-(4-methoxy-phenyl-äthyl)-amin umgesetzt, dessen Chlorhydrat in einer Ausbeute von 73% d. Th. erhalten wurde.

---

[24] Kindler und Hesse, Arch. **271**, 443 (1933).
[25] Kindler und Peschke, Arch. **269**, 74 (1931).
[26] Kindler und Hesse, Arch. **271**, 443 (1933).

Pikrat des N-Diäthyl-β-(4-methoxy-phenyl)-äthylamins:
Das Pikrat schied sich aus benzolischer Lösung in gelben Kristallen vom Schmelzpunkt 144—145° ab.

9,677 mg Sbst.: 0,611 ccm N (23°, 759 mm)
$C_{19}H_{24}O_8N_4$ (436,2). Ber.: N 12,85
Gef.: N 13,01

3. N-Dipropyl-β-(4-methoxy-phenyl)-äthylamin.

$^1/_{20}$ Mol (7,5 g) 4-Methoxy-benzylzyanid und $^3/_{40}$ Mol (7,5 g) Dipropylamin wurden in 75 ccm Methanol gelöst und nach Zugabe von 1,5 g Palladiummohr bei einer Temperatur von 55° und einem Wasserstoffüberdruck von 2 Atm. hydriert. Nach 21 Stunden waren 40% des berechneten Wasserstoffes aufgenommen. Eine weitere Wasserstoffaufnahme erfolgte nur äußerst träge. Die Hydrierung wurde daher unterbrochen, nach dem Abfiltrieren vom Katalysator noch 1 g Palladiummohr zugesetzt und dann weiter hydriert. Die noch fehlenden 60% Wasserstoff wurden nunmehr nach 18 Stunden aufgenommen. Das Filtrat vom Katalysator wurde nach der beim Hordeninmethyläther beschriebenen Methode aufgearbeitet. Ausbeute: 2,1 g N-Dipropyl-β-(4-methoxy-phenyl)-äthylamin, das sind 17% d. Th. Das Amin siedete bei 158° unter einem Druck von 13 mm. Die Ausbeute des als Nebenprodukt entstandenen Di-(4-methoxy-phenyl-äthyl)-amins war 51% d. Th.

4,420 mg Sbst.: 12,375 mg CO_2, 4,015 mg H_2O
3,396 mg Sbst.: 0,178 ccm N (19°, 765 mm)
$C_{15}H_{25}ON$ (235,2). Ber.: C 76,53; H 10,71; N 6,09
Gef.: C 76,36; H 10,16; N 6,11

4. N-[β-(4-Oxy-phenyl)-äthyl]-piperidin.

a) N-[β-(4-Methoxy-phenyl)-äthyl]-piperidin unter Verwendung von Palladiummohr als Katalysator.

$^1/_{20}$ Mol (7,5 g) 4-Methoxy-benzylzyanid und $^3/_{40}$ Mol (6,5 g) Piperidin wurden in 75 ccm Methanol gelöst und nach Zugabe von 1 g Palladiummohr bei einer Temperatur von 55° und unter einem Wasserstoffüberdruck von 2 Atm. hydriert. Nach 9 Stunden waren 20% des berechneten Wasserstoffes aufgenommen. Da keine Aufnahme von Wasserstoff mehr zu beobachten war, wurde vom Katalysator abfiltriert und nach Zugabe von 1 g Palladiummohr weiterhydriert. Nach weiteren 16 Stunden wurde die Wasserstoffaufnahme wieder sehr träge. Es waren etwa 55% aufgenommen. Es wurden nun nach dem Abfiltrieren von dem Palladium noch einmal 1 g Katalysator hinzugefügt und weiterhydriert. Die berechnete

Menge Wasserstoff war nach weiteren 17 Stunden aufgenommen. Die Hydrierung dauerte insgesamt 42 Stunden. Die übliche, schon beim Hordeninmethyläther besprochene Aufarbeitung lieferte 7,3 g Amin, das sind 65% d. Th. Unter einem Druck von 13 mm siedete das Amin zwischen 168 und 170°. Von dem Chlorhydrat des Di-(4-methoxy-phenyl-äthyl)-amins bildeten sich 1,4 g, das sind 17% d. Th. Das von Kindler[27] durch elektrochemische Reduktion von N-(4-Methoxy-phenyl-thioazetyl)-piperidin gewonnene N-[β-(4-Methoxy-phenyl)-äthyl]-piperidin siedete zwischen 175 und 176°/14 mm.

b) N-[β-(4-Methoxy-phenyl)-äthyl]-piperidin unter Verwendung von Bariumsulfat-Katalysator.

$^1/_{10}$ Mol (15 g) 4-Methoxy-benzylzyanid und $^3/_{20}$ Mol (13 g) Piperidin wurden mit 5 g Bariumsulfat-Katalysator in 150 ccm Methanol bei gewöhnlicher Temperatur unter einem Wasserstoffüberdruck von 2 Atm. hydriert. Nach 16 Stunden waren 95% der berechneten Menge Wasserstoff aufgenommen. Es erfolgte keine weitere Wasserstoffaufnahme mehr. Die übliche Aufarbeitung lieferte 11,1 g tertiäres Amin, das sind 75% d. Th. und 0,8 g des Chlorhydrates vom Di-(4-methoxy-phenyl-äthyl)-amin, das sind 5% d. Th. Es wurden 5 g Nitril zurückgewonnen. Obige Zahlen beziehen sich auf umgesetztes Nitril. Das äußerst hygroskopische Chlorhydrat des N-[β-(4-Methoxy-phenyl)-äthyl]-piperidins schmolz bei 197°. Den gleichen Schmelzpunkt zeigte das Chlorhydrat, das aus dem N-[β-(4-Methoxy-phenyl)-äthyl]-piperidin, gewonnen aus N-(4-Methoxy-phenyl-thioazetyl)-piperidin, bereitet worden war[28]. Mischschmelzpunkt 195—196°.

c) N-[β-(4-Oxy-phenyl)-äthyl]-piperidin.

3 g N-[β-(4-Methoxy-phenyl)-äthyl]-piperidin wurden mit 30 ccm rauchender Salzsäure im Einschmelzrohr 4 Stunden auf 160—170° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde im Vakuum zur Trockne eingedunstet und der Rückstand mit konzentrierter Pottaschelösung geschüttelt. Das sich in fester Form abscheidende Amin wurde beim Absaugen mit etwas Wasser gewaschen und getrocknet. Es wurden 1,9 g erhalten. Aus der Pottaschelösung ließen sich durch Ausäthern noch 0,3 g gewinnen. Insgesamt wurden also 2,2 g Amin erhalten, das sind 82% d. Th. Nach dem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol lag der Schmelzpunkt bei 164—165°. Bei 161° lag

[27] Kindler, Arch. 265, 415 (1927).
[28] Kindler, Arch. 265, 395 (1927).

der Schmelzpunkt des Amins, das ausgehend vom N-(4-Methoxy-phenyl-thioazetyl)-piperidin dargestellt worden war[29]. Mischschmelzpunkt 162—163°.

B. Tertiäre β-(4-Oxy-phenyl)-äthylamine, ausgehend vom β-(4-Nitro-phenyl)-äthylbromid.

1. N-Diäthyl-β-(4-oxy-phenyl)-äthylamin.

a) N-Diäthyl-β-(4-nitro-phenyl)-äthylamin.

30 g β-(4-Nitro-phenyl)-äthylbromid wurden mit 23,5 g Diäthylamin und 35 g absolutem Alkohol 5 Stunden am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Darauf wurde der Alkohol im Vakuum abgedunstet, der Rückstand mit etwa 150 ccm 5n-Salzsäure versetzt und die Lösung 3mal ausgeäthert. Die salzsaure Lösung wurde mit Kaliumhydroxyd übersättigt, erschöpfend ausgeäthert und der ätherische Extrakt mit Pottasche getrocknet. Der nach dem Abdunsten des Äthers hinterbleibende Rückstand ging unter einem Druck von 14 mm bei 179° als rotbraunes Öl über. Es wurden 24 g erhalten, das sind 83% d. Th.

b) N-Diäthyl-β-(4-amino-phenyl)-äthylamin.

10 g N-Diäthyl-β-(4-nitro-phenyl)-äthylamin wurden in 55 ccm 2n-Salzsäure gelöst, die Lösung mit 200 ccm Wasser verdünnt und nach Zugabe von 0,4 g Palladiummohr unter einem Wasserstoffüberdruck von 2 Atm. hydriert. Die berechnete Menge Wasserstoff wurde innerhalb von 80 Minuten aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator wurde die Lösung in einer Porzellanschale auf etwa die Hälfte eingeengt, danach mit starker Kalilauge versetzt, erschöpfend mit Äther extrahiert und die ätherische Lösung mit Pottasche getrocknet. Nach dem Abdunsten des Äthers hinterblieb ein Öl, das unter einem Druck von 13 mm völlig farblos zwischen 156 und 158° überging. Die Ausbeute betrug 7,9 g, das sind 92% d. Th.

c) N-Diäthyl-β-(4-oxy-phenyl)-äthylamin.

Eine Lösung von 7,9 g N-Diäthyl-β-(4-amino-phenyl)-äthylamin in 50 ccm 10%iger Schwefelsäure wurde auf —5° abgekühlt. Dazu tropfte man unter ständigem Rühren eine Lösung von 3,6 g (3% Überschuß) Kaliumnitrit in 20 ccm Wasser. Die Temperatur überstieg dabei nicht —4°. Nach beendigtem Zutropfen wurde die Lösung auf 65° erwärmt. Hier begann die Stickstoffentwicklung, und durch die Wärmetönung der Reaktion steigerte sich die Temperatur im Verlaufe von etwa 5 Minuten bis auf

[29] Kindler, Arch. **265**, 415 (1927).

85°. Nun wurde rasch zum Sieden erhitzt und die Lösung etwa 8 Minuten im Sieden erhalten. Die rasch abgekühlte Lösung wurde nunmehr stark sodaalkalisch gemacht, erschöpfend ausgeäthert und der ätherische Extrakt mit Pottasche getrocknet. Der nach dem Abdunsten des Äthers erhaltene Rückstand wurde unter vermindertem Druck destilliert. Das gewünschte Amin destillierte unter einem Druck von 13 mm zwischen 173 und 176°. Ausbeute: 3,1 g, das sind 39% d. Th. Das nach kurzer Zeit kristallin erstarrende N-Diäthyl-β-(4-oxy-phenyl)-äthylamin wurde durch Lösen in Benzol und Ausfällen mit Petroläther gereinigt. Es zeigte sich ein Schmelzpunkt von 95°.

4,130 mg Sbst.: 11,310 mg CO_2; 3,525 mg H_2O
7,48 mg Sbst.: 0,480 ccm N (23°, 753 mm)
$C_{12}H_{19}ON$ (193,2). Ber.: C 74,55; H 9,91; N 7,25
Gef.: C 74,69; H 9,54; N 7,26

2. N-Dipropyl-β-(4-oxy-phenyl)-äthylamin.

a) N-Dipropyl-β-(4-nitro-phenyl)-äthylamin.

10,2 g β-(4-Nitro-phenyl)-äthylbromid und 8,6 g Dipropylamin, in 10 ccm absolutem Alkohol gelöst, wurden 8 Stunden am Rückflußkühler zum Sieden erhizt. Das Reaktionsgemisch wurde dann, nachdem der Alkohol im Vakuum abgedunstet worden war, mit 70 ccm 5n-Salzsäure versetzt und weiter verarbeitet wie beim N-Diäthyl-β-(4-nitro-phenyl)-äthylamin. Unter einem Druck von 13 mm gingen 7 g der orange gefärbten Nitroverbindung zwischen 191 und 193° über. Ausbeute 62% d. Th.

b) N-Dipropyl-β-(4-oxy-phenyl)-äthylamin.

5 g N-Dipropyl-β-(4-nitro-phenyl)-äthylamin wurden in 40 ccm 10%iger Schwefelsäure gelöst, die Lösung mit 100 ccm Wasser verdünnt und nach Zugabe von 0,15 g Palladiummohr unter einem Wasserstoffüberdruck von 2 Atm. hydriert. Nach 90 Minuten war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Das Filtrat vom Katalysator wurde in einer Porzellanschale auf etwa 50 ccm eingeengt, dann auf —5° abgekühlt und tropfenweise unter dauerndem Rühren mit einer Lösung von 2 g Kaliumnitrit in 15 ccm Wasser versetzt. Die Temperatur stieg nicht höher als —3°. Nach beendigter Diazotierung wurde die Lösung im Verlaufe von 7 Minuten zum Sieden erhitzt und etwa 8 Minuten im Sieden gehalten. Das N-Dipropyl-β-(4-oxy-phenyl)-äthylamin wurde aus der rasch abgekühlten Lösung mit Soda in üblicher Weise in Freiheit gesetzt. Das Amin destillierte unter einem Druck von 13 mm zwischen 178 und 180° und stellte ein gelbes, sehr zähes Öl dar, welches nach einiger Zeit zu einer

gelben, kristallinen Masse vom Schmelzpunkt 44° erstarrte. Erhalten wurden 3,3 g, das sind 75% d. Th.

4,706 mg Sbst.: 13,110 mg CO_2; 4,330 mg H_2O
7,68 mg Sbst.: 0,431 ccm N (22°, 756 mm)
$C_{14}H_{23}ON$ (221,2). Ber.: C 75,95; H 10,48; N 6,33
Gef.: C 75,98; H 10,30; N 6,40

3. N-Methyl-N-cyclohexyl-β-(4-oxy-phenyl)-äthylamin.

a) N-Methyl-N-cyclohexyl-β-(4-nitro-phenyl)-äthylamin.

21,2 g β-(4-Nitro-phenyl)-äthylbromid und 21 g N-Methyl-aminocyclohexan[30], in 20 ccm absolutem Alkohol gelöst, wurden 8 Stunden am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Das vom Alkohol befreite Reaktionsprodukt wurde mit 100 ccm 5n-Salzsäure versetzt und die Lösung in der gleichen Weise wie beim N-Diäthyl-β-(4-nitro-phenyl)-äthylamin aufgearbeitet. Die gewünschte Nitroverbindung war orange gefärbt und siedete unter einem Druck von 14 mm zwischen 223 und 225°. Ausbeute: 15,8 g, das sind 65% d. Th.

b) N-Methyl-N-cyclohexyl-β-(4-oxy-phenyl)-äthylamin.

Eine Lösung von 10 g N-Methyl-N-cyclohexyl-β-(4-nitro-phenyl)-äthylamin in 80 ccm 10%iger Schwefelsäure wurde nach Zugabe von 150 ccm Wasser und 0,2 g Palladiummohr unter einem Wasserstoffüberdruck von 2 Atm. hydriert. Nach 2,5 Stunden war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Das Filtrat vom Katalysator wurde auf etwa 80 ccm eingedampft, dann auf —4° abgekühlt und mit einer Lösung von 3,3 g Kaliumnitrit in 20 ccm Wasser in bekannter Weise diazotiert. Danach wurde die Lösung zum Sieden erhitzt und etwa 5 Minuten im Sieden gehalten. Aus der schnell abgekühlten Lösung wurde das Amin in üblicher Weise isoliert. Siedepunkt: 213—220° bei 13 mm. Zu seiner weiteren Reinigung wurde es nach dem Erstarren in wenig warmem Benzol gelöst und mit viel Petroläther gefällt. Schmelzpunkt 126°. Ausbeute: 5 g, das sind 56% d. Th.

5,514 mg Sbst.: 15,575 mg CO_2; 4,800 mg H_2O
7,971 mg Sbst.: 0,413 ccm N (20°, 762 mm)
$C_{15}H_{23}ON$ (233,2). Ber.: C 77,19; H 9,94; N 6,01
Gef.: C 77,04; H 9,74; N 6,01

[30] Darstellung siehe unten S. 38.

IV. AUFBAU VON SEKUNDÄREN β-(4-OXY-PHENYL)-ÄTHYL-AMINEN, AUSGEHEND VOM TYRAMINMETHYLÄTHER.

1. N-Benzyl-β-(4-oxy-phenyl)-äthylamin.

a) N-Benzyl-β-(4-methoxy-phenyl)-äthylamin.

9 g Tyraminmethyläther[31] und 6,1 g frisch destillierter Benzaldehyd, je in 50 ccm Methanol gelöst, wurden zusammengegeben und nach Zugabe von 2 g Palladiummohr unter einem Wasserstoffüberdruck von 2 Atm. hydriert. Nach ½ Stunde war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Das Filtrat vom Katalysator wurde in derselben Weise behandelt, wie es beim N-Benzyl-cyclohexylamin (Seite 29) beschrieben ist. Das Amin siedete unter einem Druck von 13 mm bei 210°. Das Chlorhydrat schmolz bei 231°. Die Ausbeute betrug 11,6 g Amin, das sind 81% d. Th.

b) N-Benzyl-β-(4-oxy-phenyl)-äthylamin.

2 g N-Benzyl-β-(4-methoxy-phenyl)-äthylamin wurden mit 25 ccm rauchender Salzsäure 5 Stunden im zugeschmolzenen Rohr auf etwa 160° erhitzt. Von dem Reaktionsprodukt wurde die Salzsäure im Vakuum abgedunstet, der Rückstand mit konzentrierter Sodalösung geschüttelt und dann mit viel Äther erschöpfend extrahiert. Die ätherische Lösung hinterließ nach dem Trocknen mit Pottasche beim Eindunsten einen festen Rückstand, der in einer Mischung von heißem Benzol und Methanol gelöst wurde. Aus dieser Lösung fällte Petroläther das fast farblose Amin vom Schmelzpunkt 142°. Sein Chlorhydrat schmolz bei 221°. Die Ausbeute an reinem Amin war 1,6 g, das sind 85% d. Th. Die Firma Hoffmann-La Roche[32] gibt als Schmelzpunkt für das Amin 143° und für das Chlorhydrat 216° an.

2. N-(γ-Phenylpropyl)-β-(4-oxy-phenyl)-äthylamin.

a) N-(γ-Phenylpropyl)-β-(4-methoxy-phenyl)-äthylamin.

9 g Tyraminmethyläther und 8 g frisch destillierter Hydrozimtaldehyd, je in 50 ccm Methanol gelöst, wurden zusammengegeben und nach Zugabe von 1,5 g Palladiummohr unter einem Wasserstoffüberdruck von 2 Atm. hydriert. Die berechnete Menge Wasserstoff wurde in 1,5 Stunden aufgenommen. Es wurde vom Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel abgedunstet und der Rückstand in Äther gelöst. Beim Versetzen der ätherischen Lösung mit 5n-Salzsäure fiel das gewünschte Amin als farbloses Chlorhydrat aus, das beim Absaugen mit etwas Wasser, wenig Methanol und Äther gewaschen und getrocknet wurde. Die Ausbeute an Chlor-

[31] Dargestellt nach der Vorschrift von Kindler und Peschke, Arch. **269**, 76 (1931).

[32] C. 1913, S. 1845: DRP. 259 193; C. 1913, S. 1943: DRP. 259 874.

hydrat betrug 11,8 g, das sind 65% d. Th. Die aus dem Salz in Freiheit gesetzte Base ging unter einem Druck von 14 mm zwischen 230 und 235° über. Das aus dem destillierten Amin bereitete Chlorhydrat schmolz bei 264°. Das salzsaure Filtrat vom Chlorhydrat enthielt einen in Äther unlöslichen, nicht näher untersuchten öligen Körper, der im Scheidetrichter abgetrennt wurde. Aus der ausgeätherten salzsauren Lösung ließen sich keine weiteren Mengen des gewünschten Amins isolieren. Es wurde lediglich eine kleine Menge eines unter einem Druck von 14 mm oberhalb 250° siedenden Körpers erhalten.

b) N-(γ-Phenylpropyl)-β-(4-oxy-phenyl)-äthylamin.

3,2 g N-(γ-Phenylpropyl)-β-(4-methoxy-phenyl)-äthylamin wurden im zugeschmolzenen Rohr mit 30 ccm rauchender Salzsäure 5 Stunden auf etwa 160° erhitzt. Nach dem Abkühlen und Öffnen des Rohres wurde vom entstandenen Chlorhydrat abgesaugt und das Salz nach dem Waschen mit etwas Wasser getrocknet. Die Ausbeute an Chlorhydrat des angestrebten Amins war 2,4 g, das sind 69% d. Th. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser schmolz das Salz bei 163°. Aus dem salzsauren Filtrat ließ sich nur ein dunkelbraun gefärbtes, schmieriges, nicht kristallisierendes Produkt erhalten.

21,2 mg Sbst.: 14,3 mg CO_2; 54,1 mg H_2O
7,69 mg Sbst.: 0,320 ccm N (20°, 762 mm)
$C_{17}H_{22}ONCl$ (291,6). Ber.: C 69,93; H 7,60; N 4,81
Gef.: C 69,76; H 7,54; N 4,82

V. EINZELNE AMINE.

1. N-Methyl-aminocyclohexan.

Das Aminocyclohexan ließ sich in ähnlicher Weise methylieren, wie Kindler und Peschke[33] das Homopiperonylamin in seine N-Methylverbindung umgeformt haben: 1 Mol (99 g) Aminocyclohexan und 1 Mol (106 g) frisch destillierter Benzaldehyd wurden mit 50 ccm thiophenfreiem Benzol vermischt. Dabei bildete sich unter Wärmetönung und Wasserabspaltung das Benzal-aminocyclohexan. Das Wasser wurde im Scheidetrichter abgetrennt und das Benzol unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei die letzten Reste Wasser mitgerissen wurden. Die Benzalverbindung wurde dann mit einer Lösung von 1 Mol (126 g) frisch destilliertem Dimethylsulfat in 200 ccm trockenem, thiophenfreiem Benzol 1 Stunde unter Ausschluß der Luftfeuchtigkeit auf 90° erhitzt. Dabei bildeten sich 2 Schichten. Die untere Schicht enthielt das Additionsprodukt von Dimethylsulfat an

[33] Kindler und Peschke, Arch. **270**, 356 (1932).

die Benzalverbindung. Sie wurde 3mal mit je 100 ccm thiophenfreiem Benzol gewaschen und darauf mit 600 ccm 75%igem Methanol 20 Minuten gekocht. Nach dem Erkalten wurden noch 100 ccm Wasser hinzugefügt und das Methanol unter vermindertem Druck abdestilliert. Die zurückbleibende wäßrige Lösung wurde zur Entfernung des Benzaldehyds mit Äther gewaschen und hierauf mit Kaliumhydroxyd gesättigt und ausgeäthert. Nach dem Trocknen mit festem Kaliumhydroxyd wurde der Äther abgedunstet und das zurückbleibende Amin destilliert. Zwischen 146 und 148° gingen 74 g über, das sind 65% d. Th. Nach den Angaben der Literatur[34] siedet das Amin bei 147°.

2. N-Methyl-N-cyclohexyl-(γ-phenylpropyl)-amin.

9,5 g N-Methyl-aminocyclohexan, in 75 ccm Methanol gelöst, und 11,3 g frisch destillierter Hydrozimtaldehyd, in 75 ccm Methanol gelöst, wurden zusammengegeben und nach Zugabe von 4 g Bariumsulfat-Katalysator unter einem Wasserstoffüberdruck von 2 Atm. hydriert. In 1,5 Stunden wurde die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator wurde das Methanol abgedunstet und der Rückstand mit Äther und verdünnter Salzsäure geschüttelt. Darauf wurde die abgetrennte salzsaure Lösung mit Kalilauge stark alkalisch gemacht, mit 12 g Benzoylchlorid und etwas Äther versetzt und so lange kräftig geschüttelt, bis der Geruch des Benzoylchlorides verschwunden war. Das Reaktionsgemisch wurde nun erschöpfend ausgeäthert und die ätherische Lösung zuerst 2mal mit verdünnter Salzsäure und dann 2mal mit Wasser extrahiert. Aus der salzsauren Lösung wurde in der üblichen Weise das N-Methyl-N-cyclohexyl-(γ-phenylpropyl)-amin isoliert, das unter einem Druck von 10 mm zwischen 163 und 167° siedete. Es wurden 11,2 g Amin erhalten, das sind 58% d. Th.

5,074 mg Sbst.: 0,265 ccm N (19°, 765 mm)
$C_{16}H_{25}N$ (231,2). Ber.: N 6,06
Gef.: N 6,09

3. N-(4-Methoxy-benzyl)-4-amino-phenylessigsäure.

a) N-(4-Methoxy-benzyl)-4-amino-benzylzyanid.

13,2 g 4-Amino-benzylzyanid wurden in 13,6 g frisch destilliertem Anisaldehyd durch schwaches Erwärmen gelöst. Brachte man nun Spuren von Chlorwasserstoffgas in das Reaktionsgefäß, so erstarrte die Reaktionsmasse bald unter starker Wärmetönung, und es bildete sich die Schiffsche Base. 10 g dieser Schiffschen Base wurden in 100 ccm Methanol gelöst und

[34] Skita, B. 53, 1249 (1920).

nach Zusatz von 2 g Palladiummohr bei einem Wasserstoffüberdruck von 2 Atm. hydriert. Nach 1,5 Stunden war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Nachdem vom Katalysator abfiltriert worden war, wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit Äther versetzt. Dabei fiel das Amin sofort völlig rein aus. Es wurde beim Absaugen mit etwas Äther gewaschen und dann getrocknet. Ausbeute: 8 g, das sind 92% d. Th.

b) N-(4-Methoxy-benzyl)-4-amino-phenylessigsäure.

5 g N-(4-Methoxy-benzyl)-4-amino-benzylzyanid wurden in einer Mischung von 10 g Kaliumhydroxyd, 10 ccm Wasser und 25 ccm Methanol 10 Stunden im siedenden Wasserbad erhitzt. Von dem Reaktionsprodukt wurde das Methanol unter vermindertem Druck abgedunstet und der Rückstand so lange mit verdünnter Salzsäure versetzt, bis die Lösung auf Lackmus sauer reagierte. Dabei fiel die gewünschte Säure in Form von fast farblosen Flocken aus. Der Schmelzpunkt lag bei 134—135°, und die Ausbeute betrug 4,7 g, das sind 87% d. Th.

8,22 mg Sbst.: 0,389 ccm N (22°, 754 mm)
$C_{16}H_{17}O_3N$ (271,1). Ber.: N 5,17
Gef.: N 5,38

4. β-(α-Phenyl-benzyl)-β-phenyl-äthylamin.

$$\begin{array}{c} CH(C_6H_5)_2 \\ \cdot \\ C_6H_5.CH.CH_2.NH_2 \end{array}$$

3,2 g α,α-Diphenyl-β-phenyl-β-zyan-äthylen[35], gelöst in einer Mischung von 100 ccm Eisessig und 1,1 g konzentrierter Schwefelsäure, wurden mit Kohlekatalysator hydriert. Der Kohlekatalysator war bereitet worden durch Reduktion einer Suspension von 0,3 g Palladiumchlorür und 5 g Kohle[36] in Wasser und nachfolgendem Waschen mit Eisessig. Nach 14 Stunden war die Hydrierung, die unter einem Wasserstoffüberdruck von 2 Atm. erfolgte, beendet. Das Filtrat vom Katalysator wurde, um die Schwefelsäure zu neutralisieren, mit 22 ccm n/1 Natronlauge versetzt und unter vermindertem Druck eingedunstet. Der Rückstand wurde mit Äther und verdünnter Salzsäure behandelt. Das dabei ausfallende Chlorhydrat wurde beim Absaugen mit etwas Wasser und Äther gewaschen und getrocknet. Aus der salzsauren Mutterlauge ließ sich noch eine weitere kleine Menge des gewünschten Amins gewinnen, das in der üblichen Weise in

[35] Es wurde gewonnen durch Kondensation von Benzylzyanid mit Benzophenon nach der Vorschrift von Bodroux, Compt. rend. **152**, 1594 (1911); C. 1911 II, 202.

[36] Hochaktivkohle von „Merck", Darmstadt.

sein Chlorhydrat umgewandelt wurde. Die Gesamtausbeute betrug 2,2 g; demnach war die Ausbeute 60% d. Th. Der Schmelzpunkt lag bei 225°.

6,95 g Sbst.: 0,261 ccm N (21°, 760 mm)
$C_{21}H_{22}NCl$ (323,6). Ber.: N 4,33
Gef.: N 4,56

5. 4-Äthyl-α-methyl-benzylamin.

4 g 4-Äthyl-acetophenonoxim wurden in 120 ccm Eisessig gelöst und nach Zugabe von 2,4 g konz. Schwefelsäure mit Kohlekatalysator hydriert, der bereitet worden war aus 1 g Palladiumchlorür und 3 g Kohle. Die Hydrierung erfolgte unter einem Wasserstoffüberdruck von 2 Atm. und war nach 5 Stunden beendet. Das Filtrat vom Katalysator wurde zur Neutralisation der Schwefelsäure mit 50 ccm n/1 Natronlauge versetzt und darauf der Eisessig unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde mit 16%iger Salzsäure und Äther geschüttelt und das Amin aus der salzsauren Lösung in der üblichen Weise in Freiheit gesetzt. Bei 13 mm Druck siedete das 4-Äthyl-α-methyl-benzylamin zwischen 99 und 100°. Ausbeute: 3 g, das sind 83% d. Th. Das aus dem Amin bereitete, sehr hygroskopische Chlorhydrat schmolz bei 92°.

6,875 mg Sbst.: 0,481 ccm N (22°, 755 mm)
$C_{10}H_{16}NCl$ (185,6). Ber.: N 7,55
Gef.: N 7,61

6. N-Dimethyl-β-(naphtyl-2)-β-(4-phenoxy-benzyl)-äthylamin.

$$C_{10}H_7.CH.CH_2.N(CH_3)_2$$
$$\dot{C}H_2.C_6H_4.O.C_6H_5$$

4-Phenoxy-α-(naphtyl-2)-zimtsäurenitril ($^2/_{100}$ Mol = 7 g), das aus (Naphtyl-2)-acetonitril und 4-Phenoxy-benzaldehyd nach den Angaben von Arp[37] bereitet worden war, wurde in 150 ccm thiophenfreiem Benzol gelöst und mit 2 g Bariumsulfat-Katalysator unter einem Wasserstoffüberdruck von 2 Atm. bis zur Absättigung der C-C-Doppelbindung hydriert. Die berechnete Menge Wasserstoff war nach 30 Minuten aufgenommen. Die vom Katalysator befreite Lösung wurde dann mit 7,5 g einer 33%igen alkoholischen Dimethylaminlösung versetzt und nach Zugabe von Kohlekatalysator, der aus 1 g Palladiumchlorür und 10 g Kohle nach der bereits erwähnten Methode bereitet worden war, unter einem Wasserstoffüberdruck von 2 Atm. hydriert. Nach 5 Stunden war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Der Katalysator wurde, nachdem die benzolische Lösung abgesaugt worden war, je einmal mit Benzol und Methanol

[37] Diss. Arp, Hamburg 1938.

ausgekocht. Die Filtrate wurden vereinigt und eingedunstet. Der in Äther gelöste Rückstand wurde mit 5n-Salzsäure versetzt, wobei sich ein öliges Chlorhydrat bildete. Die salzsaure Lösung wurde, unbeschadet des darin befindlichen öligen Körpers, mit Äther gewaschen und der Äther wiederholt mit verdünnter Salzsäure und Wasser extrahiert. Die vereinigten salzsauren und wäßrigen Lösungen wurden mit Kalilauge alkalisch gemacht und mit 3,5 g Benzoylchlorid in der schon beschriebenen Weise[38] benzoyliert. Danach wurde das Reaktionsgemisch erschöpfend mit Äther ausgeschüttelt und dem Äther das gewünschte Amin durch mehrfaches Waschen mit verdünnter Salzsäure entzogen. Aus der salzsauren Lösung wurde das Amin mit Kaliumhydroxyd in Freiheit gesetzt und in Äther aufgenommen. Die Menge des nach dem Trocknen und Abdunsten des Äthers hinterbleibenden Amins erwies sich als zu gering, um destilliert zu werden. Daher wurde das Amin in trockenem Äther gelöst und das Chlorhydrat durch Ausfällen mit trockener ätherischer Salzsäure gewonnen. Die Ausbeute war 0,7 g, das sind 8% d. Th. Der Schmelzpunkt lag bei 202—203°.

Die schlechte Ausbeute ist, wie ich annehme, auf die Bildung von sekundärem Amin (Di-[β-(naphtyl-2)-β-(4-phenoxy-benzyl)-äthyl]-amin) aus dem Nitril zurückzuführen. Das sekundäre Amin befand sich nach dem Benzoylieren als Amid in der ätherischen Lösung. Fest steht, daß alles angewandte Nitril in Amin umgewandelt worden ist, denn als ich den Rückstand, der beim Eindunsten des Filtrates vom Katalysator verblieb, mit Salzsäure und Äther schüttelte, wurde vom Äther nichts aufgenommen.

29,4 mg Sbst.: 83,3 mg CO_2; 17,4 mg H_2O
7,62 mg Sbst.: 0,229 ccm N (22°, 756 mm)
$C_{27}H_{28}ONCl$ (417,7). Ber.: C 77,57; H 6,76; N 3,35
Gef.: C 77,27; H 6,62; N 3,43

7. Di-[β-(4-oxy-phenyl)-äthyl]-amin.

4 g Di-[β-(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-amin, welches bei der Darstellung der tertiären β-(4-Methoxy-phenyl)-äthylamine, ausgehend vom 4-Methoxy-benzylzyanid, in Form des Chlorhydrates als Nebenprodukt gewonnen worden war, wurden mit 33 ccm rauchender Salzsäure 5 Stunden im zugeschmolzenen Rohr auf 160° erhitzt. Das beim Abkühlen auskristallisierte Chlorhydrat des gewünschten Amins wurde beim Absaugen mit etwas Wasser gewaschen und getrocknet. Die Ausbeute betrug 3,5 g, das sind 85% d. Th. Der Schmelzpunkt lag bei 225°. Das aus dem Salz mit Hilfe von Soda in Freiheit gesetzte Amin schmolz bei 195°. Aus dem

[38] Siehe S. 31 beim Hordeninmethyläther.

salzsauren Filtrat ließ sich keine Base mehr gewinnen. Das Amin hat bereits v. Braun[39] dargestellt durch katalytische Hydrierung von 4-Oxybenzylzyanid mit Nickel als Katalysator. Er fand einen Schmelzpunkt von 194° für das Amin und einen solchen von 220° für das Chlorhydrat.

VI. PRÜFUNG DER BAKTERIZIDEN FÄHIGKEITEN VON AMINEN.

1. Herstellung einer sterilen Nährlösung und einer sterilen physiologischen Kochsalzlösung.

3 Liter Wasser wurden mit 30 g Liebigs Fleischextrakt, 30 g Pepton und 15 g Kochsalz versetzt und in einem mit dicht schließendem Pfropfen aus Zellstoffwatte versehenen Kolben 1,5 Stunden im siedenden Wasserbade erhitzt. Die Lösung wurde dann mit 15 ccm 2n-Natronlauge und 18 ccm 2n-Sodalösung versetzt und noch eine halbe Stunde weiter erhitzt. Danach wurde von dem entstandenen Niederschlage abfiltriert und die klare Lösung an drei aufeinanderfolgenden Tagen je 1,5 Stunden im siedenden Wasserbade erhitzt.

Zur Bereitung einer sterilen physiologischen Kochsalzlösung wurden 8,5 g Kochsalz in 1 Liter Wasser gelöst und die Lösung in einem mit Zellstoffwatte verschlossenen Kolben an drei aufeinanderfolgenden Tagen je 1,5 Stunden im siedenden Wasserbade erhitzt.

2. Sterilisation von Reagenzgläsern, Flaschen und Pipetten.

Als Stopfen für die Reagenzgläser und für die etwa 25 ccm fassenden, weithalsigen Flaschen dienten 5 cm breite, aufgerollte Streifen von Zellstoffwatte. In den oberen Teil der Pipetten brachte ich einen 2—3 cm langen, nicht zu fest sitzenden Zellstoffpfropfen. Die Pipetten befanden sich in einem mit Zellstoff verschlossenen Glasgefäß von passender Länge. So vorbereitet erhitzte ich die Reagenzgläser, die Flaschen und die Pipetten an 2 Tagen je 2 Stunden auf 150°. In die sterilen Reagenzgläser wurden dann mit Hilfe der sterilen Pipetten je 5 ccm der zweckmäßig vorher erhitzten Nährlösung gefüllt.

3. Herstellung einer Bakterienaufschwemmung (Staphylococcus aureus) in physiologischer Kochsalzlösung.

Von einer Reinkultur von Staphylokokken wurde mit einer ausgeglühten Platinöse eine kleine Probe entnommen und in die in einem Reagenzglas befindliche Nährlösung gebracht. Nachdem die beimpfte

[39] v. Braun, B. **56**, 2158 (1923).

Lösung 24 Stunden im Brutschrank bei 30° gestanden hatte, wurden von ihr mit der ausgeglühten Platinöse mehrere Proben entnommen, auf eine sterile Extrakt-Agarplatte gebracht und mit einem L-förmig gebogenen Glasstabe, der vorher durch eine Flamme gezogen worden war, gleichmäßig über die ganze Oberfläche verteilt. Darauf wurde die Agarplatte 24 Stunden in den Brutschrank gestellt. Nach dieser Zeit wurden die Bakterien mit einigen ccm der physiologischen Kochsalzlösung unter Zuhilfenahme des durch eine Flamme gezogenen L-förmigen Glasstabes abgeschwemmt und durch ein steriles Filter in eine sterile Flasche filtriert. Von dieser Aufschwemmung wurden mittels einer sterilen Pipette in die sterilen Flaschen je 5 ccm abgefüllt.

4. Ausführung der bakteriologischen Prüfungen; Bestimmung der Abtötungszeiten.

Von dem in einer bestimmten Konzentration zu prüfenden Salz wurde zunächst eine Lösung bereitet, die die doppelte Konzentration hatte. Von dieser Lösung wurden 5 ccm zu derselben Menge der Bakterienaufschwemmung gegeben. Dadurch sank die Konzentration der Lösung auf den gewünschten Betrag. Mit einer ausgeglühten Platinöse wurde nun aus der Lösung nach 1 Minute, 10 Minuten, 60 Minuten, 4 Stunden und 24 Stunden je eine Probe entnommen und damit die in einem Reagenzglase befindliche Nährlösung beimpft. Die so behandelten Reagenzgläser wurden dann in einen Brutschrank gestellt, der eine Temperatur von 30° aufwies, und während 6 Tagen beobachtet. Ein Wachstum der Bakterien ließ sich leicht an einer Trübung der Nährlösung feststellen. Waren die Bakterien abgetötet, so blieb die Lösung klar. Zur Kontrolle wurde eine mit der Bakterienaufschwemmung beimpfte und eine nicht beimpfte Nährlösung mit in den Brutschrank gestellt. Da die Widerstandsfähigkeit der Bakterien sich ändert, wurde in jeder Versuchsreihe Zephirol und Phenol zum Vergleich mitgeprüft. Zephirol, in dem eine Lösung von hochmolekularen Alkyl-dimethyl-benzyl-ammoniumchloriden vorliegt, ist z. Zt. wohl das beste organische Antiseptikum. Von ihm tötete eine 0,1%ige Lösung die von mir benutzten Staphylokokken in etwa 10 Minuten. Phenol wirkt viel schwächer als Zephirol. Von ihm tötet selbst eine 1%ige Lösung die Bakterien erst nach 60 Minuten.

VII. ANHANG.

A. Monoamide der Chinolinsäure.

1. N-(4-Methoxy-benzyl)-N-benzyl-monoamid der Chinolinsäure.

3 g N-(4-Methoxy-benzyl)-benzylaminchlorhydrat und 1,7 g Chinolinsäureanhydrid[40] wurden im zugeschmolzenen Rohr mit 20 ccm trockenem Pyridin im Ölbade 2 Stunden auf 130° erhitzt. Von dem Reaktionsprodukt wurde das Pyridin unter vermindertem Druck abgedunstet, der Rückstand mit n/1 Kalilauge versetzt und 2mal ausgeäthert. Aus der stark verdünnten alkalischen Lösung wurde mit stark verdünnter Salzsäure die Amidsäure ausgefällt. Sie bildete zunächst eine zähe, harzige Masse, die nach einiger Zeit kristallin wurde. Die Säure wurde beim Abfiltrieren mit Wasser gewaschen und dann getrocknet. Aus der ätherischen Lösung ließen sich 0,38 g des Amins in Form des Chlorhydrates wiedergewinnen. Es wurden 3,5 g Amidsäure erhalten, das sind 80% d. Th., bezogen auf angegriffenes Material. Durch wiederholtes Lösen in Lauge und Ausfällen mit Salzsäure ließ sich die Substanz reinigen. Die reine Säure schmolz bei 131° unter Gasentwicklung.

8,000 mg Sbst.: 0,516 ccm N (22°, 753 mm)
$C_{22}H_{20}O_4N_2$ (376,2). Ber.: N 7,45
Gef.: N 7,40

Um das Optimum der Reaktionsdauer zu ermitteln, wurden 4 weitere Versuche bei 130° gemacht. Ferner wurde ein Versuch bei 65° durchgeführt. Das Gesamtergebnis zeigt folgende Tabelle:

Nummer des Versuches	1	2	3	4	5	6
Heizbadtemperatur	130°	130°	130°	130°	130°	65°
Versuchsdauer in Stunden	2	2,5	5	20	40	2
Ausbeute in %	80	67	60	45	1,8	93

Bei den Versuchen 2—6 konnte kein Ausgangsmaterial wiedergewonnen werden. Da also auch bei einer Temperatur von nur 65° die Umsetzung nach 2 Stunden beendet war, so ließ ich bei den Umsetzungen weiterer Amine das Chinolinsäureanhydrid nur 2 Stunden bei einer Temperatur von 65° einwirken.

[40] Das Chinolinsäureanhydrid wurde dargestellt aus Chinolinsäure nach der Vorschrift von Philips (A. **288**, 255 [1895]) und die Chinolinsäure aus 8-Oxychinolin nach Angaben von Sucharda (B. **58**, 1727 [1925]).

2. N-(3,4-Methylendioxy-benzyl)-N-benzyl-monoamid der Chinolinsäure.

2 g N-(3,4-Methylendioxy-benzyl)-benzylamin-chlorhydrat wurden mit 1,1 g Chinolinsäureanhydrid in 15 ccm Pyridin nach der beim voranstehenden Versuch beschriebenen Weise umgesetzt. Ausbeute: 2,5 g, das sind 89% d. Th. Schmelzpunkt: 153,5° unter Gasentwicklung.

7,94 mg Sbst.: 0,491 ccm N (21,5°, 757 mm)
$C_{22}H_{18}O_5N_2$ (390,2). Ber.: N 7,18
Gef.: N 7,14

3. N-(γ-Phenylpropyl)-N-benzyl-monoamid der Chinolinsäure.

2 g N-(γ-Phenylpropyl)-benzylamin-chlorhydrat wurden mit 1,15 g Chinolinsäureanhydrid in 15 ccm Pyridin in Reaktion gebracht. Nach der bereits beschriebenen Methode wurden 2,55 g der Amidsäure vom Schmelzpunkt 107° unter Gasentwicklung erhalten, was einer Ausbeute von 89% d. Th. entspricht.

4,600 mg Sbst.: 12,390 mg CO_2; 2,405 mg H_2O
7,64 mg Sbst.: 0,513 ccm N (24°, 758 mm)
$C_{23}H_{22}O_3N_2$ (374,2). Ber.: C 73,76; H 5,93; N 7,45
Gef.: C 73,46; H 5,84; N 7,62

4. N-Benzyl-N-cyclohexyl-monoamid der Chinolinsäure.

Es wurden zur Umsetzung gebracht: 3 g N-Benzyl-cyclohexylamin-chlorhydrat und 2 g Chinolinsäureanhydrid in 20 ccm Pyridin. Die angestrebte Säure wurde zunächst in amorpher Form erhalten. Beim Behandeln mit Aceton, worin sie sich schwer löst, wurde sie kristallin. Ausbeute: 3,5 g, das sind 70% d. Th. Schmelzpunkt: 169° unter Gasentwicklung.

7,315 mg Sbst.: 0,532 ccm N (22°, 758 mm)
$C_{20}H_{22}O_3N_2$ (338,2). Ber.: N 8,29
Gef.: N 8,31

5. N-Benzyl-N-(α-pyridyl)-monoamid der Chinolinsäure.

Mengenverhältnisse: 2 g N-Benzyl-α-aminopyridin, 1,62 g Chinolinsäureanhydrid, 15 ccm Pyridin. Es wurden 0,07 g N-Benzyl-α-aminopyridin zurückgewonnen. Ausbeute: 2,56 g, das sind 73% d. Th., bezogen auf angegriffenes Material. Schmelzpunkt: 139—140° unter Gasentwicklung.

7,24 mg Sbst.: 0,804 ccm N (22°, 758 mm)
$C_{19}H_{15}O_3N_3$ (333,1). Ber.: N 12,62
Gef.: N 12,70

6. N-(α-Nonyl-benzyl)-monoamid der Chinolinsäure.

2 g α-Nonyl-benzylamin und 1,28 g Chinolinsäureanhydrid wurden in 15 ccm Pyridin zur Reaktion gebracht, wobei eine starke Wärmetönung auftrat. Das Reaktionsgemisch wurde 10 Minuten im Wasserbade von 70° erhitzt und dann weiter wie beim 1. Versuch behandelt. Beim Ausfällen mit Salzsäure bildete die Amidsäure zunächst eine gallertartige Masse, die nach einiger Zeit flockig wurde. Ausbeute: 2,93 g, das sind 90% d. Th. Die Substanz zeigte nach dem Umkristallisieren aus verd. Aceton den Schmelzpunkt 118,5° unter Gasentwicklung.

7,50 mg Sbst.: 0,485 ccm N (22°, 757 mm)
$C_{23}H_{30}O_3N_2$ (382,3). Ber.: N 7,33
Gef.: N 7,39

Es wurde ferner versucht, aus dem N-Undecyl-α-aminopyridin, dem N-(2,6-Dimethyl-octyl)-benzylamin und dem β-Phenylpropyl-β-phenyl-äthylamin mit Chinolinsäureanhydrid die zugehörigen Monoamide der Chinolinsäure zu erhalten. Dabei wurden harzige Produkte erhalten, die ich nicht zum Kristallisieren bringen konnte.

B. Phtalaminsäuren.

1. N-Benzyl-N-(α-pyridyl)-phtalaminsäure.

2 g N-Benzyl-α-aminopyridin und 1,61 g Phtalsäureanhydrid wurden in 15 ccm Pyridin im zugeschmolzenen Rohr 24 Stunden auf 65° erwärmt. Die Aufarbeitung geschah nach der bei den Monoamiden der Chinolinsäure beschriebenen Methode. Es wurden 0,8 g N-Benzyl-α-aminopyridin zurückgewonnen. Ausbeute an Phtalaminsäure: 2,03 g, das sind 95% d. Th., bezogen auf umgesetztes Amin. Schmelzpunkt: 132° unter Gasentwicklung.

8,52 mg Sbst.: 0,639 ccm N (23°, 758 mm)
$C_{20}H_{16}O_3N_2$ (332,1). Ber.: N 8,44
Gef.: N 8,55

2. N-(γ-Phenylpropyl)-N-(α-pyridyl)-phtalaminsäure.

2 g N-(γ-Phenylpropyl)-α-aminopyridin und 1,4 g Phtalsäureanhydrid wurden mit 15 ccm Pyridin 24 Stunden auf 65° erhitzt. Bei der üblichen Aufarbeitung wurde 1 g N-(γ-Phenylpropyl)-α-aminopyridin zurückgewonnen. Es wurden erhalten 1,53 g Säure, das sind 90% d. Th., bezogen auf angegriffenes Amin. Der Schmelzpunkt lag bei 128° unter Gasentwicklung.

8,38 mg Sbst.: 0,581 ccm N (22°, 756 mm)
$C_{22}H_{20}O_3N_2$ (360,2). Ber.: N 7,78
Gef.: N 7,90

LEBENSLAUF.

Am 4. September 1912 wurde ich in Wuppertal-Elberfeld geboren. Ich bin der älteste Sohn des Versicherungsdirektors a. D. Wilhelm Walther Middelhoff und seiner Ehefrau Anna, geb. Grefrath.

Ich besuchte nachstehende Schulen:

von Ostern 1919 bis Juli 1920 die Vorschule des Hohenzollern-Gymnasiums in Düsseldorf,

von August 1920 bis Herbst 1922 die Sachsenhäuser Oberrealschule in Frankfurt am Main,

von Herbst 1922 bis Sommer 1927 das Staatl. Hufen-Gymnasium und -Realgymnasium in Königsberg i. Pr.,

von Herbst 1927 bis Ostern 1932 die Friedrich-Wilhelms-Schule in Stettin.

Auf der letzten Schule erwarb ich das Reifezeugnis.

Nach dem Abitur machte ich ein Werkjahr in verschiedenen Fabrikbetrieben durch.

Mit dem Sommersemester 1933 begann ich das Studium der Naturwissenschaften, insbesondere der Chemie. Ich studierte zuerst vier Semester an der Hansischen Universität in Hamburg bis zur Ableistung des ersten chemischen Verbandsexamens, dann zwei Semester in Bonn an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität und darauf wieder ein Semester in Hamburg. Hier legte ich im Dezember 1936 das zweite chemische Verbandsexamen ab. Im Januar 1937 begann ich die vorliegende Arbeit.

Ich besuchte die Vorlesungen und Übungen folgender Professoren und Dozenten: in Hamburg: Bredemann, Frers, Harteck, Heitz, Jantzen, Kister, Koch, Rabe, Remy, Schlubach, Süpfle, Winkler; in Bonn: v. Antropoff, Dilthey, Hertel, Kippenberger, Pfeiffer, Wizinger.

Berndt Middelhoff.